



VERTRAG ÜBER DIE ELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH L INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6 :

C07D 241/18, A61K 31/495, C07D 237/16, 237/14, 253/06, 253/08, 491/04, 241/20, 237/18, 237/20, 237/22, 403/12

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/27070

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:

25. Juni 1998 (25.06.98)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP97/06778

A1

(22) Internationales Anmeldedatum: 4. Dezember 1997 (04.12.97)

(30) Prioritätsdaten:

196 52 763.5 197 00 884.4 18. Dezember 1996 (18.12.96) DE DE

13. Januar 1997 (13.01.97)

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AK-TIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE).

(72) Erfinder; und

AMBERG, Wilhelm (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): [DE/DE]; Schälzigweg 79, D-68723 Schwetzingen (DE). JANSEN, Rolf [DE/DE]; C 2.20, D-68159 Mannheim (DE). KLING, Andreas [DE/DE]; Riegeler Weg 14, D-68239 Mannheim (DE). KLINGE, Dagmar [DE/DE]; Brückenkopfstrasse 15, D-69120 Heidelberg (DE). RIECHERS, Hartmut [DE/DE]; Müller-Thurgau-Weg 5, D-67435 Neustadt (DE). HERGENRÖDER, Stefan [DE/DE]; Hans-Böckler-Strasse 108, D-55128 Mainz (DE). RASCHACK, Manfred [DE/DE]; Donnersbergstrasse 7, D-67256 Weisenheim (DE). UNGER, Liliane [DE/DE]; Wollstrasse 129, D-67065 Ludwigshafen (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AL, AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, GE, HU, ID, IL, JP, KR, KZ, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, US, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

(54) Title: HETEROCYCLIC CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES, THE PRODUCTION AND USE THEREOF AS ENDOTHELIN RECEPTOR ANTAGONISTS

(54) Bezeichnung: HETEROZYKLISCHE CARBONSÄUREDERIVATE, IHRE HERSTELLUNG UND VERWENDUNG ALS EN-DOTHELINREZEPTORANTAGONISTEN

(57) Abstract

The present invention relates to carboxylic acid derivatives of formula (I), wherein the substituents have the meaning cited in the description, as well as to the production and use of said substances as endothelin receptor antagonists.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft Carbonsäurederivate der Formel (I), wobei die Substituenten die in der Beschreibung erläuterte Bedeutung haben, die Herstellung und Verwendung als Endothelin-rezeptorantagonisten.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
ΑT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
ΑZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko	O.D	Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	zw	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen	2,,,,	23/1110abWC
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Heterozyklische Carbonsäurederivate, ihre Herstellung und Verwendung als Endothelinrezeptorantagonisten

5 Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Carbonsäurederivate, deren Herstellung und Verwendung.

- 10 Endothelin ist ein aus 21 Aminosäuren aufgebautes Peptid, das von vaskulärem Endothel synthetisiert und freigesetzt wird. Endothelin existiert in drei Isoformen, ET-1, ET-2 und ET-3. Im Folgenden bezeichnet "Endothelin" oder "ET" eine oder alle Isoformen von Endothelin. Endothelin ist ein potenter Vaso-
- 15 konstriktor und hat einen starken Effekt auf den Gefäßtonus. Es ist bekannt, daß diese Vasokonstriktion von der Bindung von Endothelin an seinen Rezeptor verursacht wird (Nature, 332, 411-415, 1988; FEBS Letters, 231, 440-444, 1988 und Biochem. Biophys. Res. Commun., 154, 868-875, 1988).
- Erhöhte oder abnormale Freisetzung von Endothelin verursacht eine anhaltende Gefäßkontraktion in peripheren, renalen und zerebralen Blutgefäßen, die zu Krankheiten führen kann. Wie in der Literatur berichtet, ist Endothelin in einer Reihe von Krankheiten invol-
- 25 viert. Dazu zählen: Hypertonie, akuter Myokardinfarkt, pulmonäre Hypertonie, Raynaud-Syndrom, zerebrale Vasospasmen, Schlaganfall, benigne Prostatahypertrophie, Atherosklerose und Asthma (J. Vascular Med. Biology 2, 207 (1990), J. Am. Med. Association 264, 2868 (1990), Nature 344, 114 (1990), N. Engl. J. Med. 322, 205
- 30 (1989), N. Engl. J. Med. <u>328</u>, 1732 (1993), Nephron <u>66</u>, 373 (1994), Stroke <u>25</u>, 904 (1994), Nature <u>365</u>, 759 (1993), J. Mol. Cell. Cardiol. <u>27</u>, A234 (1995); Cancer Research <u>56</u>, 663 (1996)).

Mindestens zwei Endothelinrezeptorsubtypen, ET_A - und ET_B -Rezeptor, 35 werden zur Zeit in der Literatur beschrieben (Nature 348, 730 (1990), Nature 348, 732 (1990)). Demnach sollten Substanzen, die die Bindung von Endothelin an einen oder an beide Rezeptoren inhibieren, physiologische Effekte von Endothelin antagonisieren und daher wertvolle Pharmaka darstellen.

40 Es bestand die Aufgabe, Endothelinrezeptorantagonisten bereitzustellen, die an den ${\rm ET}_{A^-}$ und/oder den ${\rm ET}_{B^-}$ Rezeptor binden.

2

Gegenstand der Erfindung sind Carbonsäurederivate der Formel I

R¹ steht für Tetrazol oder für eine Gruppe

10

in der R folgende Bedeutung hat:

15 a) ein Rest OR6, worin R6 bedeutet:

NH $(C_1 - C_4 - Alkyl)$, N $(C_1 - C_4 - Alkyl)_2$;

Wasserstoff, das Kation eines Alkalimetalls, das Kation eines Erdalkalimetalls, ein physiologisch verträgliches organisches Ammoniumion wie tertiäres C_1 - C_4 -Alkylammonium oder das

20 Ammoniumion;

 C_3 - C_8 -Cycloalkyl, C_1 - C_8 -Alkyl, CH_2 -Phenyl, das durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein kann: Halogen, Nitro, Cyano, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Halogenalkyl, Hydroxy, C_1 - C_4 -Alkoxy, Mercapto, C_1 - C_4 -Alkylthio, Amino,

diese Gruppen ihrerseits ein bis fünf Halogenatome tragen

Eine $C_3-C_8-Alkenyl$ - oder eine $C_3-C_8-Alkinylgruppe$, wobei

30 können;

25

35

 R^6 kann weiterhin ein Phenylrest sein, welcher ein bis fünf Halogenatome und/oder ein bis drei der folgenden Reste tragen kann: Nitro, Cyano, $C_1\text{-}C_4\text{-}Alkyl$, $C_1\text{-}C_4\text{-}Halogenalkyl$, Hydroxy, $C_1\text{-}C_4\text{-}Alkoxy$, Mercapto, $C_1\text{-}C_4\text{-}Alkyl$ thio, Amino, NH $(C_1\text{-}C_4\text{-}Alkyl)$, N $(C_1\text{-}C_4\text{-}Alkyl)_2$;

b) ein über ein Stickstoffatom verknüpfter 5-gliedriger Heteroaromat wie Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl und Triazolyl,
40 welcher ein bis zwei Halogenatome, oder eins bis zwei C_1 - C_4 -Alkyl oder eins bis zwei C_1 - C_4 -Alkoxygruppen tragen
kann.

eine Gruppe c)

$$-O-(CH_2)_p$$
 $-S-R^7$

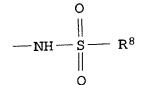
5

in der k die Werte 0, 1 und 2, p die Werte 1, 2, 3 und 4 annehmen und R⁷ für

 $C_1-C_4-Alkyl$, $C_3-C_8-Cycloalkyl$, $C_3-C_8-Alkenyl$, $C_3-C_8-Alkinyl$ oder Phenyl steht, das durch einen oder mehrere, z.B. 10 ein bis drei der folgenden Reste substituiert sein kann: Halogen, Nitro, Cyano, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Halogenalkyl, Hydroxy, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Alkylthio, Mercapto, Amino, $NH(C_1-C_4-Alkyl), N(C_1-C_4-Alkyl)_2.$

15

ein Rest d)



20

worin R8 bedeutet:

 $C_1-C_4-Alkyl$, $C_3-C_8-Alkenyl$, $C_3-C_8-Alkinyl$, $C_3-C_8-Cycloalkyl$, 25 wobei diese Reste einen $C_1-C_4-Alkoxy-$, $C_1-C_4-Alkylthio-$ und/ oder einen Phenylrest wie unter c) genannt tragen können;

 $C_1 - C_4$ -Halogenalkyl oder

Phenyl, gegebenenfalls substituiert, insbesondere wie unter 30 c) genannt.

Die übrigen Substituenten haben die folgende Bedeutung:

- Stickstoff oder Methin; mit der Maßgabe, falls X = Stickstoff 35 X dann Z = Stickstoff und falls X = Methin dann ist mindestenseines der Ringglieder Y oder Z Stickstoff;
 - Stickstoff oder CR9; Y

- Stickstoff oder CR10; Z
- C_1 - C_4 -Alkyl, C_2 - C_4 -Alkenyl, C_2 - C_4 -Alkinyl, wobei diese Reste \mathbb{R}^2 jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch:
- Halogen, Hydroxy, Mercapto, Carboxy, Cyano, Amino, 45 $C_1 - C_4 - Alkoxy;$

4

Wasserstoff, Halogen, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Halogenalkoxy, C_3 - C_6 -Alkenyloxy, C_3 - C_6 -Alkinyloxy, C_1 - C_4 -Alkylthio, C_1 - C_4 -Alkylcarbonyl, C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl, NH(C_1 - C_4 -Alkyl), N(C_1 - C_4 -Alkyl), Hydroxy, Carboxy, Cyano, Amino, Mercapto;

5

10

oder CR^2 bildet zusammen mit CR^9 oder CR^{10} einen 5- oder 6-gliedrigen Alkylen- oder Alkenylenring, der durch eine oder zwei C_1 - C_4 -Alkylgruppen substituiert sein kann, und worin jeweils eine oder mehrere Methylengruppen durch Sauerstoff, Schwefel, -NH oder -N(C_1 - C_4 -Alkyl), ersetzt sein können;

R³ und R⁴ (die gleich oder verschieden sein können):

Phenyl oder Naphthyl, die durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Mercapto, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkinyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Phenoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂ oder Phenyl, das ein- oder mehrfach substituiert sein kann, z.B. ein- bis dreifach durch Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio; oder

Phenyl oder Naphthyl, die orthoständig über eine direkte Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO₂-, NH- oder N-Alkyl-Gruppe miteinander verbunden sind;

C₃-C₈-Cycloalkyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehr30 fach substituiert sein können durch: Halogen, Hydroxy,
Mercapto, Carboxy, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl,
C₂-C₄-Alkinyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Halogenalkoxy;

35 R^5 Wasserstoff, C_1 - C_8 -Alkyl, C_3 - C_8 -Alkenyl oder C_3 - C_8 -Alkinyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, Hydroxy, Mercapto, Carboxy, Nitro, Amino, Cyano, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_3 - C_6 -Alkenyloxy, C_3 - C_6 -Alkinyloxy, C_1 - C_4 -Alkylthio, C_1 - C_4 -Halogenalkoxy,

C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, C₃-C₈-Alkyl-carbonylalkyl, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, C₃-C₈-Cycloalkyl, Heteroaryloxy oder Heteroaryl, fünf-oder sechsgliedrig, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, Phenoxy oder Phenyl, wobei die

genannten Arylreste ihrerseits ein- oder mehrfach substituiert sein können, z.B. ein- bis dreifach durch Halogen, Hydroxy, Mercapto, Carboxy, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl,

 C_1-C_4 -Halogenalkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Halogenalkoxy, Amino, NH(C_1-C_4 -Alkyl), N(C_1-C_4 -Alkyl)₂ oder C_1-C_4 -Alkylthio;

Phenyl oder Naphthyl, die jeweils durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Dialkylamino, Dioxomethylen oder Dioxoethylen;

10

ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C_1 - C_4 -Alkyl,

- C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C_1 -C₄-Alkylthio, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C₁-C₄-Alkyl, C_1 -C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder C_1 -C₄-Alkylthio;
- $C_3-C_8-Cycloalkyl$, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, Hydroxy, Mercapto, Carboxy, Nitro, Cyano, $C_1-C_4-Alkyl$, $C_2-C_4-Alkenyl$,
- 25 $C_2-C_4-Alkinyl$, $C_1-C_4-Alkoxy$, $C_1-C_4-Alkylthio$, $C_1-C_4-Halogen-alkoxy$;

R9 und R10 (die gleich der verschieden sein können):

- Wasserstoff, Halogen, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Halogenalkoxy, C_3 - C_6 -Alkenyloxy, C_3 - C_6 -Alkinyloxy, C_1 - C_4 -Alkylthio, C_1 - C_4 -Alkylcarbonyl, C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl, NH_2 , $NH(C_1$ - C_4 -Alkyl), $N(C_1$ - C_4 -Alkyl)₂;
- 35 $C_1-C_4-Alkyl$, $C_2-C_4-Alkenyl$, $C_2-C_4-Alkinyl$, wobei diese Reste substituiert sein können durch Halogen, Hydroxy, Mercapto, Carboxy, Cyano;
- oder CR^9 oder CR^{10} ist mit CR^2 wie unter R^2 angegeben zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft;
 - W Schwefel, Sauerstoff oder Einfachbindung;
- Q Sauerstoff oder Stickstoff; mit der Maßgabe, falls Q = Stick-45 stoff, dann ist W eine Einfachbindung.

Hierbei und im weiteren gelten folgende Definitionen:

Ein Alkalimetall ist z.B. Lithium, Natrium, Kalium;

5 Ein Erdalkalimetall ist z.B. Calcium, Magnesium, Barium;

Organische Ammoniumionen sind protonierte Amine wie z.B. Ethanolamin, Diethanolamin, Ethylendiamin, Diethylamin oder Piperazin;

- 10 $C_3-C_8-Cycloalkyl$ ist z.B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl;
 - C_1 - C_4 -Halogenalkyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Fluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Chlordifluormethyl,
- 15 Dichlorfluormethyl, Trichlormethyl, 1-Fluorethyl, 2-Fluorethyl, 2,2-Difluorethyl, 2,2-Trifluorethyl, 2-Chlor-2,2-difluorethyl, 2,2-Dichlor-2-fluorethyl, 2,2,2-Trichlorethyl oder Pentafluorethyl;
- 20 C₁-C₄-Halogenalkoxy kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Chlordifluormethoxy, 1-Fluorethoxy, 2,2-Difluorethoxy, 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy, 2-Chlor-1,1,2-trifluorethoxy, 2-Fluorethoxy oder Pentafluorethoxy;
- C₁-C₄-Alkyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Methyl, Ethyl, 1-Propyl, 2-Propyl, 2-Methyl-2-propyl, 2-Methyl-1-propyl, 1-Butyl oder 2-Butyl;
- 30 C₂-C₄-Alkenyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Ethenyl, 1-Propen-3-yl, 1-Propen-2-yl, 1-Propen-1-yl, 2-Methyl-1-propenyl, 1-Butenyl oder 2-Butenyl;
- $C_2-C_4-Alkinyl$ kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Ethinyl, 35 1-Propin-1-yl, 1-Propin-3-yl, 1-Butin-4-yl oder 2-Butin-4-yl;
 - C_1 - C_4 -Alkoxy kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Methoxy, Ethoxy, Propoxy, 1-Methylethoxy, Butoxy, 1-Methylpropoxy, 2-Methylpropoxy oder 1,1-Dimethylethoxy;
- C₃-C₆-Alkenyloxy kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Allyloxy, 2-Buten-1-yloxy oder 3-Buten-2-yloxy;
- C₃-C₆-Alkinyloxy kann linear oder verzweigt sein wie z.B. 45 2-Propin-1-yloxy, 2-Butin-1-yloxy oder 3-Butin-2-yloxy;

7

 C_1 - C_4 -Alkylthio kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Methylthio, Ethylthio, Propylthio, 1-Methylethylthio, Butylthio, 1-Methylpropylthio, 2-Methylpropylthio oder 1,1-Dimethylethylthio;

5

 C_1-C_4 -Alkylcarbonyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Acetyl, Ethylcarbonyl oder 2-Propylcarbonyl;

C₁-C₄-Alkoxycarbonyl kann linear oder verzweigt sein wie
10 z.B. Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, i-Propoxycarbonyl oder n-Butoxycarbonyl;

C₃₋₈-Alkylcarbonylalkyl kann linear oder verzweigt sein, z.B. 2-Oxo-prop-1-yl, 3-Oxo-but-1-yl oder 3-Oxo-but-2-yl;

15

 $C_1-C_8-Alkyl$ kann linear oder verzweigt sein wie z.B. $C_1-C_4-Alkyl$, Pentyl, Hexyl, Heptyl oder Octyl;

C₃-C₈-Alkenyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B.

20 1-Propen-3-yl, 1-Propen-2-yl, 1-Propen-1-yl, 2-Methyl-1-propenyl,
1-Buten-4-yl, 2-Buten-3-yl, 1-Penten-5-yl, 1-Hexen-6-yl, 3-Hexen-6-yl, 2-Hepten-7-yl oder 1-Octen-8-yl;

C₃-C₈-Alkinyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B.

25 1-Propin-1-yl, 1-Propin-3-yl, 1-Butin-4-yl, 2-Butin-4-yl, 2-Pentin-5-yl, 3-Hexin-6-yl, 3-Heptin-7-yl, 2-Octin-8-yl;

Halogen ist z.B. Fluor, Chlor, Brom, Iod.

30 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind solche Verbindungen, aus denen sich die Verbindungen der Formel I freisetzen lassen (sog. Prodrugs).

Bevorzugt sind solche Prodrugs, bei denen die Freisetzung unter 35 solchen Bedingungen abläuft, wie sie in bestimmten Körper-kompartimenten, z.B. im Magen, Darm, Blutkreislauf, Leber, vorherrschen.

Die Verbindungen I und auch die Zwischenprodukte zu ihrer Her40 stellung, wie z.B. II, III, IV und V können ein oder mehrere
asymmetrisch substituierte Kohlenstoffatome besitzen. Solche
Verbindungen können als reine Enantiomere bzw. reine Diastereomere oder als deren Mischung vorliegen. Bevorzugt ist die
Verwendung einer enantiomerenreinen Verbindung als Wirkstoff.

8

Gegenstand der Erfindung ist weiter die Verwendung der oben genannten Carbonsäurederivate zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere zur Herstellung von Hemmstoffen für ET_A und/oder ET_B Rezeptoren. Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich als 5 Antagonisten, wie sie eingangs definiert wurden.

Die Herstellung der Verbindungen mit der allgemeinen Formel IV, in denen W Schwefel oder Sauerstoff und Q Sauerstoff ist (IVa), kann - auch in enantiomerenreiner Form - wie in WO 96/11914 be10 schrieben, erfolgen.

Verbindungen der allgemeinen Formel III sind entweder bekannt oder können z.B. durch Reduktion der entsprechenden Carbonsäuren 20 bzw deren Ester, oder durch andere allgemein bekannte Methoden synthetisiert werden.

Die Herstellung der Verbindungen mit der allgemeinen Formel IV, in denen W eine Einfachbindung und Q Sauerstoff ist (VIb), kann 25 sowohl racemisch als auch in enantiomerenreiner Form wie in DE 19614533.3 beschrieben, erfolgen.

Hingegen können die Verbindungen mit der allgemeinen Formel IV, 35 in denen W eine Einfachbindung und Q Stickstoff ist (IVc), sowohl racemisch als auch in enantiomerenreiner Form wie in DE 19536891.6 beschrieben, hergestellt werden.

40
$$\begin{array}{c}
R^{5} & \text{COOEt} \\
C = C \\
R^{3} & \text{NC}
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
R^{4} \\
C - CH - NH_{2} \\
R^{3} & R^{1}
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
VI & \text{IVc}
\end{array}$$

45 Die erfindungsgemäßen Verbindungen, in denen die Substituenten die unter der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutung haben, können beispielsweise derart hergestellt werden, daß man die

Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel IV, in denen die Substituenten die angegebene Bedeutung haben, mit Verbindungen der allgemeinen Formel VII zur Reaktion bringt.

IV +
$$R^{11}$$
 R^{2} R^{2} R^{2} R^{2} R^{2} R^{2} R^{2}

10 In Formel VII bedeutet R¹¹ Halogen oder R¹²-SO₂-, wobei R¹² C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl oder Phenyl sein kann, und für X,Y und Z die eingangs genannten Bedingungen gelten. Die Reaktion findet bevorzugt in einem inerten Lösungs- oder Verdünnungsmittel unter Zusatz einer geeigneten Base, d.h. einer Base, die eine
15 Deprotonierung des Zwischenproduktes IV bewirkt, in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels statt.

Verbindungen des Typs I mit R¹ = COOH lassen sich weiterhin direkt 20 erhalten, wenn man das Zwischenprodukt IV, in dem R¹ COOH bedeutet, mit zwei Equivalenten einer geeigneten Base deprotoniert und mit Verbindungen der allgemeinen Formel V zur Reaktion bringt. Auch hier findet die Reaktion in einem inerten Lösungsmittel und in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt 25 des Lösungsmittels statt.

Beispiele für solche Lösungsmittel beziehungsweise Verdünnungsmittel sind aliphatische, alicyclische und aromatische Kohlenwasserstoffe, die jeweils gegebenenfalls chloriert sein können, wie zum Beispiel Hexan, Cyclohexan, Petrolether, Ligroin, Benzol, Toluol, Xylol, Methylenchlorid, Chloroform, Kohlenstofftetrachlorid, Ethylchlorid und Trichlorethylen, Ether, wie zum Beispiel Diisopropylether, Dibutylether, Methyl-tert.-Butylether, Propylenoxid, Dioxan und Tetrahydrofuran, Nitrile, wie zum Beispiel Acetonitril und Propionitril, Säureamide, wie zum Beispiel Dimethylformamid, Dimethylacetamid und N-Methylpyrrolidon, Sulfoxide und Sulfone, wie zum Beispiel Dimethylsulfoxid und Sulfolan.

40 Verbindungen der Formel VII sind bekannt, teilweise käuflich oder können nach allgemein bekannter Weise hergestellt werden (z.B. analog zu J. Org. Chem. <u>52</u>, 4280 (1987)).

Als Base kann ein Alkali- oder Erdalkalimetallhydrid wie Natrium-45 hydrid, Kaliumhydrid oder Calciumhydrid, ein Carbonat wie Alkalimetallcarbonat, z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, ein Alkalioder Erdalkalimetallhydroxid wie Natrium- oder Kaliumhydroxid,

10

eine metallorganische Verbindung wie Butyllithium oder ein Alkaliamid wie Lithiumdiisopropylamid oder Lithiumamid dienen.

Verbindungen der Formel I können auch dadurch hergestellt werden, 5 daß man von den entsprechenden Carbonsäuren, d. h. Verbindungen der Formel I, in denen R¹ COOH bedeutet, ausgeht und diese zunächst auf übliche Weise in eine aktivierte Form wie ein Säurehalogenid, ein Anhydrid oder Imidazolid überführt und dieses dann mit einer entsprechenden Hydroxylverbindung HOR¹ umsetzt. Diese 10 Umsetzung läßt sich in den üblichen Lösungsmitteln durchführen und erfordert oft die Zugabe einer Base, wobei die oben genannten in Betracht kommen. Diese beiden Schritte lassen sich beispielsweise auch dadurch vereinfachen, daß man die Carbonsäure in Gegenwart eines wasserabspaltenden Mittels wie eines Carbodiimids auf die Hydroxylverbindung einwirken läßt.

Außerdem können Verbindungen der Formel I auch dadurch hergestellt werden, daß man von den Salzen der entsprechenden Carbonsäuren ausgeht, d. h. von Verbindungen der Formel I, in denen R1 20 für eine Gruppe COR und R für OM stehen, wobei M ein Alkalimetallkation oder das Equivalent eines Erdalkalimetallkations sein kann. Diese Salze lassen sich mit vielen Verbindungen der Formel R-A zur Reaktion bringen, wobei A eine übliche nucleofuge Abgangsgruppe bedeutet, beispielsweise Halogen wie Chlor, Brom, 25 Iod oder gegebenenfalls durch Halogen, Alkyl oder Halogenalkyl substituiertes Aryl- oder Alkylsulfonyl wie z.B. Toluolsulfonyl und Methylsulfonyl oder eine andere äquivalente Abgangsgruppe. Verbindungen der Formel R-A mit einem reaktionsfähigen Substituenten A sind bekannt oder mit dem allgemeinen Fachwissen 30 leicht zu erhalten. Diese Umsetzung läßt sich in den üblichen Lösungsmitteln durchführen und wird vorteilhaft unter Zugabe einer Base, wobei die oben genannten in Betracht kommen, vorgenommen.

Verbindungen der Formel I, in denen \mathbb{R}^1 Tetrazol bedeutet, können, 35 wie in WO 96/11914 beschrieben, hergestellt werden.

Im Hinblick auf die biologische Wirkung sind Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel I - sowohl als reine Enantiomere bzw. reine Diastereomere oder als deren Mischung - bevorzugt, in denen 40 die Substituenten folgende Bedeutung haben:

X Stickstoff oder Methin; mit der Maßgabe, falls X = Stickstoff dann Z = Stickstoff und falls X = Methin dann ist mindestens eines der Ringglieder Y oder Z = Stickstoff;

45

Y Stickstoff oder CR9;

11

- Z Stickstoff oder CR¹⁰;
- R^2 $C_1 \cdot C_4 \cdot Alkyl$, $C_2 \cdot C_4 \cdot Alkenyl$, wobei diese Reste jeweils einbis dreifach substituiert sein können durch: Halogen,

5 Hydroxy, Mercapto;

Wasserstoff, Halogen, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Halogenalkoxy, C_1-C_4 -Alkylthio, C_1-C_4 -Alkoxycarbonyl, $NH(C_1-C_4$ -Alkyl), $N(C_1-C_4$ -Alkyl), $P(C_1-C_4$ -Alkyl), $P(C_1-C_4)$

10

15

oder CR^2 bildet zusammen mit CR^9 oder CR^{10} einen 5- oder 6-gliedrigen Alkylen- oder Alkenylenring, der durch eine oder zwei C_1 - C_4 -Alkylgruppen substituiert sein kann, und worin jeweils eine oder mehrere Methylengruppen durch Sauerstoff, Schwefel, -NH oder -N(C_1 - C_4 -Alkyl), ersetzt sein können;

- R³ und R⁴ (die gleich oder verschieden sein können):
- Phenyl oder Naphthyl, wobei diese Reste ein- bis dreifach substituiert sein können durch: Halogen, Cyano, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkylthio, Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂ oder Phenyl, das ein- bis dreifach substituiert sein kann, durch Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio; oder

Phenyl oder Naphthyl, die orthoständig über eine direkte Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe, 30 ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO₂-, NH- oder N-Alkyl-Gruppe miteinander verbunden sind;

C₃-C₈-Cycloalkyl, wobei diese Reste jeweils ein- bis dreifach substituiert sein können durch: Halogen, Hydroxy, Mercapto, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Halogenalkoxy;

Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₈-Alkenyl oder C₃-C₈-Alkinyl, wobei diese Reste jeweils ein- bis dreifach substituiert sein können durch: Halogen, Hydroxy, Mercapto, Carboxy, Amino, Cyano, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, C₃-C₈-Cycloalkyl, Heteroaryloxy oder Heteroaryl, fünf- oder sechsgliedrig, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, Phenoxy oder Phenyl, wobei die genannten Arylreste ihrerseits ein- bis dreifach substituiert sein können, durch Halogen,

Hydroxy, Mercapto, Cyano, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Halogenalkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Halogenalkoxy, C_1 - C_4 -Alkylhio, NH(C_1 - C_4 -Alkyl) oder N(C_1 - C_4 -Alkyl)₂;

Phenyl oder Naphthyl, die jeweils ein- bis dreifach substituiert sein können durch: Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, $C_1-C_4-Alkyl$, $C_1-C_4-Halogenalkyl$, $C_1-C_4-Alkoxy$, $C_1-C_4-Halogenalkyl$, $C_1-C_4-Alkoxy$, $C_1-C_4-Halogenalkyl$, $C_1-C_4-Alkyl$), $C_1-C_4-Alkyl$, $C_1-C_4-C_4-Alkyl$, $C_1-C_4-C_4-A$

10

ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann: $C_1-C_4-Alkyl$,

- C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C_1 -C₄-Alkylthio, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder
- 20 C_1-C_4 -Alkylthio;

 C_3 - C_8 -Cycloalkyl, wobei diese Reste jeweils ein- bis dreifach substituiert sein können durch: Halogen, Hydroxy, Mercapto, C_1 - C_4 -Alkyl, C_2 - C_4 -Alkenyl, C_2 - C_4 -Alkinyl, C_1 - C_4 -Alkoxy,

25 C_1-C_4 -Alkylthio, C_1-C_4 -Halogenalkoxy;

 R^9 und R^{10} (die gleich der verschieden sein können):

Wasserstoff, Halogen, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Halogenalkoxy, C_1 - C_4 -Alkylthio, C_1 - C_4 -Alkylcarbonyl, C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl, $NH_2, NH(C_1$ - C_4 -Alkyl), $N(C_1$ - C_4 -Alkyl), Hydroxy;

 $C_1-C_4-Alkyl$, $C_2-C_4-Alkenyl$, $C_2-C_4-Alkinyl$, wobei diese Reste substituiert sein können durch Halogen, Hydroxy, Mercapto,

35 Cyano;

oder CR^9 oder CR^{10} ist mit CR^2 wie unter R^2 angegeben zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft;

- 40 W Schwefel, Sauerstoff oder Einfachbindung;
 - Q Sauerstoff oder Stickstoff; mit der Maßgabe, falls Q = Stickstoff, dann ist W eine Einfachbindung.

13

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I - sowohl als reine Enantiomere bzw. reine Diastereomere oder als deren Mischung - in denen die Substituenten folgende Bedeutung haben:

- 5 X Stickstoff oder Methin; mit der Maßgabe, falls X = Stickstoff dann Z = Stickstoff und Y = CR^9 und falls X = Methin dann ist Y = Stickstoff und Z = CR^{10} oder Y = CR^9 und Z = Stickstoff;
 - Y Stickstoff oder CR9;

10

- Z Stickstoff oder CR¹⁰;
- R^2 C_1 - C_4 -Alkyl, Trifluormethyl, Wasserstoff, Fluor, C_1 - C_4 -Alkoxy, Trifluormethoxy, C_1 - C_4 -Alkylthio;

15

20

- oder CR^2 bildet zusammen mit CR^9 oder CR^{10} einen 5- oder 6-gliedrigen Alkylen- oder Alkenylenring, der durch eine oder zwei C_1 - C_4 -Alkylgruppen substituiert sein kann, und worin jeweils eine oder mehrere Methylengruppen durch Sauerstoff oder Schwefel ersetzt sein können;
- R^3 und R^4 (die gleich oder verschieden sein können):
- Phenyl oder Naphthyl, die durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Cyano, C_1-C_4 -Alkyl, Trifluormethyl, C_1-C_4 -Alkoxy, Trifluormethoxy, C_1-C_4 -Alkylthio, oder Phenyl, das ein- bis dreifach substituiert sein kann, durch Halogen, C_1-C_4 -Alkyl, Trifluormethyl, C_1-C_4 -Alkoxy oder C_1-C_4 -Alkylthio; oder

- Phenyl oder Naphthyl, die orthoständig über eine direkte Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe verbunden sind;
- 35 C_5 - C_6 -Cycloalkyl, wobei diese Reste jeweils ein- bis dreifach substituiert sein können durch: Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Alkylthio;
- Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₈-Alkenyl oder C₃-C₈-Alkinyl,
 wobei diese Reste jeweils ein- bis dreifach substituiert sein können durch: Halogen, Hydroxy, Mercapto, Carboxy, Cyano,
 Amino, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl,
 NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, C₃-C₈-Cycloalkyl, Heteroaryloxy oder Heteroaryl, fünf- oder sechsgliedrig, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, Phenoxy oder Phenyl, wobei die genannten Arylreste ihrerseits ein- bis dreifach substituiert sein können, durch

Halogen, Cyano, Hydroxy, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Halogenalkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Halogenalkoxy, C_1 - C_4 -Alkylthio oder $N(C_1$ - C_4 -Alkyl)₂;

- Phenyl oder Naphthyl, die jeweils ein- bis dreifach substituiert sein können durch: Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl, Trifluormethyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Halogenalkoxy, Phenoxy, C_1 - C_4 -Alkylthio, Dioxomethylen oder Dioxoethylen;
- ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C_1 - C_4 -Alkyl, Trifluormethyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Alkylthio, Phenyl, Phenoxy,
- wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: $C_1-C_4-Alkyl$, $C_1-C_4-Alkoxy$ oder $C_1-C_4-Alkyl$ thio;
- $C_3-C_8-Cycloalkyl$, wobei diese Reste jeweils ein- bis dreifach substituiert sein können durch: Halogen, $C_1-C_4-Alkyl$, $C_1-C_4-Alkoxy$, $C_1-C_4-Alkyl$ thio;

R⁹ und R¹⁰ (die gleich der verschieden sein können):

- Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Alkylthio, NH(C_1 - C_4 -Alkyl), N(C_1 - C_4 -Alkyl), C_1 - C_4 -Alkyl, Vinyl;
- oder CR⁹ oder CR¹⁰ ist mit CR² wie unter R² angegeben zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft;
 - W Schwefel, Sauerstoff oder Einfachbindung;
- Q Sauerstoff oder Stickstoff; mit der Maßgabe, falls Q = Stick-35 stoff, dann ist W eine Einfachbindung.

Synthesebeispiele

Zur Synthese von 2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenyl-propionsäure 40 und 2-Hydroxy-3,3-diphenyl-buttersäure siehe WO 96/11914 bzw. DE 19614533.3.

Beispiel 1

2-(6-Methyl-pyridazin-3-yloxy)-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäure (I-517)

5

Zu einer Suspension von 0.43g NaH (14.3 mmol, 80% in Weißöl)in 10 ml DMF wurden 1.3 g (4.8 mmol) 2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenyl-propionsäure in DMF gelöst zugetropft. Nach 30 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wurde das Gemisch mit 0.6 g (4.8 mmol)

- 10 3-Chlor-6-methyl-pyridazin in 10 ml DMF versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Vervollständigung der Reaktion wurden dann nochmals 0.6 g (4.8 mmol) 3-Chlor-6-methyl-pyridazin zugegeben und 5 Stunden bei 60°C gehalten. Der Ansatz wurde auf Eiswasser gegossen dreimal mit Essigester extrahiert, die wäss-
- 15 rige Phase mit halbkonzentrierter Salzsäure auf pH2 gebracht und der ausgefallene Niederschlag mit Essigester extrahiert. Diese Essigesterphasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet anschließend filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. 800 mg des braunen Rückstandes (1.19 g) wurden über MPLC gereinigt, wo-
- 20 bei 198 mg des gewünschten Produkts als weißer Feststoff isoliert werden konnten.

 $^{1}\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO): 7.5 ppm (1 H, d), 7.2 - 7.3 (10 H, m), 7.1 (1 H, d), 6.3 (1 H, s), 3.3 (3 H, s), 2.5 (3 H, s).

25

FAB-MS: 365 (M+H+)

Beispiel 2

30 Die folgenden Verbindungen wurden analog zu Beispiel 1 hergestellt:

2-(6-Methoxy-pyrazin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäure (I-384)

35

 $^{1}\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO): 7.9 ppm (1 H, s), 7.8 ppm (1 H, s), 7.2 - 7.3 (10 H, m), 6.1 (1 H, s), 3.9 (3 H, s), 3.3 (3 H, s).

FAB-MS: 380 (M+H+)

40

2-(6-Methoxy-pyridazin-3-yloxy)-3,3-diphenylbuttersäure

1H-NMR (200 MHz, DMSO): 12.3 - 12.6 ppm (breit, 1 H), 7.0 - 7.4 (12 H, m), 6.0 (1 H, s), 3.9 (3 H, s), 1.8 (3 H, s).

45

FAB-MS: 365 (M+H+)

Analog oder wie im allgemeinen Teil beschrieben, lassen sich die in Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen herstellen.

	н	
	$ m R^2$	
	X - X $X = X$ $N = Z$	
	_ cн	\mathtt{R}^1
R4		R3
	R5-	

HF, HF HF HF HF HF N C-Me Me N O-Ethyl O 20H 4-Cl-Phenyl Methyl N C-OMe Me C-Ethyl O 20H Phenyl Methyl CH N Me C-Ethyl O 20H 4-F-Phenyl Methyl N C-Me N C-Ethyl N O 20H 4-F-Phenyl Methyl N C-Me N O O 20H 4-F-Phenyl Methyl N C-Me N O O 20H 4-F-Phenyl Methyl N C-Me N O O 20H 4-F-Phenyl Methyl N C-Me H N O 20H Phenyl 4-Me-Phenyl-(CH2)2- N C-Me H N O 20H Phenyl Methyl CH N C-Me N O 20H Phen	ſ	2	52 54	25		^	B 2		_ 0	≥
COOH Phenryl Methyl N C-Me Me N O		H	к, к.	Ž.	<				†	
COOH 4-Ci-Phenyi Methyl N C-OMe Me N O-Ethyl O COOH Phenyi Methyl CH N Me C-Ethyl O COOH 4-F-Phenyi Methyl N C-Me N C-SMe O COOH 4-F-Phenyi Methyl N C-Me N O O COOH 4-F-Phenyi Methyl N C-Me N O O COOH 4-F-Phenyi Methyl N C-CMe H N O O COOH 4-Me-Phenyl Methyl N C-CMe H N O O O COOH Phenyi Methyl N C-O-CH2-CH2 N O		HOOO	Phenyl	Methyl	z	C-Me	Me			\prod
COOH Phenyl Methyl CH N Me C-Ethyl O COOH 4-F-Phenyl Methyl N C-Me OMe N O O COOH 4-F-Phenyl Methyl N C-Me H N O O O COOH 4-C-Phenyl Methyl N C-OMe H N O		H000	4-CI-Phenyl	Methyl	Z	C-OMe	Me			\Box
COOH Phenryl Methyl CH N C-Me C-SMe O C-SMe D C-SMe D C-SMe D C-SMe D C-SMe D C		H000	Phenyl	Methyl	당 당	Ν	Me			
COOH 4-F-Phenyl Methyl N C-Me N O		H000	Phenyl	Methyl	동	Z	Me	C-SMe	\dashv	
COOH 4-F-Phenyl Methyl N C-Ethyl Me N O <td></td> <td>H000</td> <td>4-F-Phenyl</td> <td>Methyl</td> <td>z</td> <td>C-Me</td> <td>OMe</td> <td>Z</td> <td></td> <td></td>		H000	4-F-Phenyl	Methyl	z	C-Me	OMe	Z		
COOH 4-CI-Phenyl Methyl N C-OMe H N O Q Q CO CO Phenyl 4-OMe-Phenyl-(CH2)2- N C-CH2-CH2-CH2 N O Q		HOOO	4-F-Phenyl	Methyl	z	C-Ethyl	Me	Z	0	0
COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-(CH2)2- N C-CH2-CH2-CH2 N O C O		H000	4-CI-Phenyl	Methyl	z		Н	Z	0	0
COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-(CH₂)₂- N C-Me Ethyl N O-CH₂-O N O		H000	Phenyl	-	z	C-CH ₂ -C	H2-CH2	Z		
COOH 4-Me-Phenyl Methyl N C-O-CH2-CH2 N O O COOMe Phenyl Methyl CH N Me C-OMe O <td< td=""><td></td><td>HOOO</td><td>Phenyl</td><td></td><td>z</td><td></td><td>Ethyl</td><td>z</td><td>0</td><td></td></td<>		HOOO	Phenyl		z		Ethyl	z	0	
COOMe Phenyl Methyl N C-O-CH ₂ -CH ₂ N O COOH Phenyl Methyl CH N OMe C-Me O COOH Phenyl Methyl CH Me N O O COOH Phenyl Propyl CH CH Me N O COOH Phenyl 2-Cyclopropyleth-1-yl CH C-Me Me N O COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-(CH2)2- N C-Me Me N O COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-(CH2)2- N C-Me Me N O COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-(CH2)2- N C-Me Me N O		HOOO	4-Me-Phenyl	1	z	793	0-ZH2	Z	0	0
COOH Phenyl Methyl CH N GMe C-OMe O COOH Phenyl Methyl CH N OMe N O COOH Phenyl Propyl CH CH OMe N O COOH Phenyl 2-Cyclopropyleth-1-yl CH C-Me Me N O COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-(CH2)2- N C-Me Me N O COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-(CH2)2- N C-OMe Me N O COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-(CH2)2- N C-OMe Me N O	. [COOMe	Phenyl	Methyl	z	ا م	42-CH2	Z	0	0
COOH Phenyl Methyl CH N OMe C-Me O COOH Cyclohexyl Methyl CH Me N O COOH Phenyl Propyl CH CH Me N O COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-(CH2)2- N C-Me Me N O COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-(CH2)2- N C-OMe Me N O COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-(CH2)2- N C-OMe Me N O		H000	Phenyl	Methyl	공	z	Me	C-OMe	0	
COOH Cyclohexyl Methyl CH Me N O COOH Phenyl Propyl CH CH OMe N O COOH Phenyl 2-Cyclopropyleth-1-yl CH C-Me Me N O COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-(CH2)2- N C-Me Me N O COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-(CH2)2- N C-OMe Me N O	_	H000	Phenyl	Methyl	ᆼ	Z	OMe	C-Me	0	
COOH Phenyl Propyl CH CH OMe N COOH Phenyl 2-Cyclopropyleth-1-yl CH C-Me Me N COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-(CH2)2- N C-OMe Me N COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-(CH2)2- N C-OMe Me N	_	H000	Cyclohexyl	Methyl	ᆼ	СН	Me	Z	0	0
COOH Phenyl 2-Cyclopropyleth-1-yl CH C-Me Me N COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-(CH ₂)2- N C-OMe Me N	١.,	H000	Phenyl	Propyl	동	СН	OMe	Z	0	0
COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-(CH2)2- N C-Me Me N COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-(CH2)2- N C-OMe Me N	[,,	HOOO	Phenyl	Ιō	ᆼ	C-Me	Me	Z	0	0
COOH Phenyl 4-OMe-PhenyH(CH ₂)2- N C-OMe Me N	_	H000	Phenyl	4-OMe-PhenyH(CH ₂)2-	N	C-Me	Me	z	0	0
	ا	C00H	Phenyl		N	C-OMe	Me	Z	0	

Nr.	R1	R3, R4	Вę	×	\	R ²	2	O	≥
-19	СООН	Phenyl	CyclohexyH(CH ₂) ₂ —	НЭ	C-OMe	Me	Z	0	0
H-20	СООН	4-F-Phenyl	Methyl	НЭ	C-OMe	OMe	Z	0	0
H21	СООН	Phenyl	Methyl	당	z	Me	H)	0	
-22	СООН	Phenyl	Methyl	Н	N	Me	C-Me	0	
-23	соон	4-F-Phenyl	Methyl	НЭ	C-Me	OMe	Z	0	0
-24	СООН	Phenyl	Methyl	НЭ	C-Ethyl	Me	Z	0	S
H25	СООН	Phenyl	Methyl	НЭ	C-OMe	Н	Z	0	S
-26	НООО	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH ₂) ₂ -	Ю	Z	Me	C-CH ₂ -OH	0	0
H-27	нооэ	Phenyi	3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH ₂) ₂ -	뚱	Z	Me	C-N(CH ₃) ₂	0	0
H-28	Tetrazol	Phenyl	Methyl	SH.	0 ⁻² HЭ-О-Э	3H2-0	Z	0	0
H-29	нооэ	4-Me-Phenyl	Methyl	НЭ	² НЭ- ² НЭ-О-Э	H ₂ -CH ₂	Z	0	0
H30	НООЭ	Phenyl	Methyl	HO	C-N(CH ₃) ₂	Me	Z	0	<u> </u>
H31	HOOO	Phenyl	Methyl	HO	C-NH(CH3)	OMe	Z	0	
H32	нооэ	4-F-Phenyl	Methyl	CH	C-OMe	CF_3	N	0	0
H33	нооэ	4-CI-Phenyl	Methyl	댅	C-Me	Ethyl	Z	0	0
H34	HOOO	Phenyl	Methyl	당	C-Ethyl	CF ₃	Z	0	0
-35	HOOO	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH ₂) ₂ -	끙	Z	10-2H0	CH ₂ -CH ₂ -O-C	0	0
-36	нооэ	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH ₂) ₂ -	H	z	F	C-OMe	0	0
H37	H000	Phenyl	Propyl	띥	C-CH ₂ -OH	Me	Z	0	0
H38	нооэ	Cyclohexyl	Methyi	႘	C-N(CH ₃) ₂	Me	Z	0	0
H39	НООЭ	Phenyl	Methyl	СН	C-Ethyl	4	N	0	,
40	HOOO	Phenyl	Methyl	СН	C-CH ₂ -OH	Me	N	0	ı
41	Tetrazol	Phenyl	Methyl	CH	C-NH(CH ₃)	OMe	N	0	0
H42	H000	Phenyl	Cyclopentyl	СН	Z	Me	СН	0	0
1 3	нооэ	Phenyl	Methyl	႘	Z	工	C-OCF ₃	0	0

ž	B 1	R ³ . R ⁴	R5	×	٨	R ²	Z	O	×
4	H000	Phenyl	3,4-Di-OMe-PhenyH(CH ₂) ₂ -	ᆼ	z	Me	C-Ethyl	0	0
145	H000	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH ₂) ₂	ᆼ	z	0-CH2-CH2-C	CH ₂ -C	0	0
146	H000	Phenyl	Methyl	ᆼ	Z	Me	C-Me	0	S
17	H000	Phenyl	Methyl	ᆼ	z	Me	C-OMe	0	S
148	COOH	Phenyl	Methyl	ᆼ	C-Me	F	Z	0	
149	H000	Phenyl	Methyl	ᆼ	C-CH2-CH2-CH2	H2-CH2	Z	0	1
25	H000	4-F-Phenyl	Methyl	ᆼ	Z	OMe	C-OMe	0	0
151	H003	4-OMe-Phenyl	Methyl	ᆼ	Z	OMe	C-Me	0	0
F25	HOOO	Phenyl	Methyl	ᆼ	Z	Me	C-Ethyl	0	S
153	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH ₂) ₂ -	용	Z	Me	C-OMe	0	0
1-54	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH ₂) ₂ -	ᆼ	N	ட	C-Me	0	
1-55	H000	Phenyl	CyclopentyH(CH ₂) ₂ -	동	Z	Н	C-OMe	0	0
F-56	COOH	Phenyl	Methyl	ᆼ	Z	CH ₂ -Cl	CH2-CH2-S-C	0	0
157	H000	Phenyl	Methyl	Б	70-3	C-0-CH ₂ -0	Z	0	
85 <u>1</u>	H000	Phenyl	Methyl	ᆼ	999	C-O-CH ₂ -CH ₂	Z	0	ı
H29	H003	4-Br-Phenyl	Methyl	ᆼ	z	CH ₂ -CH	CH ₂ -CH ₂ -C	0	0
9	COOMe	Phenyl	Methyl	ᆼ	Z	0-CH ₂	O-CH ₂ -CH ₂ -C	0	0
<u>5</u>	H000	4-Me-Phenyl	Methyl	ᆼ	Z	CH ₂ -C	CH ₂ -CH ₂ -O-C	0	0
792	HOOO	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH ₂) ₂ -	ᆼ	C-N(CH ₃) ₂	Me	Z	0	0
<u>8</u>	H000	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH ₂)2-	ᆼ	Z	Me	C−Me	0	0
164	C00H	3-CI-Phenyl	Methyl	ᆼ	Z	ц.	C-OMe	0	0
F65	H003	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-	НО	Z	Ethyl	C-Me	0	0
99 <u>1</u>	H003	Phenyl	Methyl	Ю	C-Ethyl	Me	Z	0	_
191	C00H	Phenyl	Methyl	ᆼ	C-OMe	Н	Z	0	1
89	C00H	Phenyl	4-OMe-Phenyl-	ᆼ	z	OMe	C-Ethyl	의	의

4-Me-Phenyl-			,	_ ≥
Methyl Methyl S.4-Di-OMe-Phenyl-(CH ₂) ₂	Me	C-CH2-OH	0	0
3.4-Di-OMe-Phenyl-(CH2)2- CH C-CH2 3.4-Di-OMe-Phenyl-(CH2)2- CH C-CH2 Methyl CH C-OME Methyl CH C-OME Methyl CH C-OME 3.4-Di-OMe-Phenyl- N C-OME 3.4-Di-OMe-Phenyl- N C-OME Cyclopentyl-(CH2)2- CH C-OME 3.4-Di-OMe-Phenyl-(CH2)2- CH C-OME Cyclohexyl-(CH2)2- CH C-OME Benyl Ethyl CH C-OME Methyl CH CH C-OME exyl Methyl CH C-OME henyl Ethyl CH C-OME henyl Ethyl CH C-OME a.4-Di-OMe-Phenyl-(CH2)2- CH C-OME benyl Ethyl CH C-OME chonke-Phenyl-(CH2)2- <	Me	C-N(CH ₃) ₂	0	0
3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH2)2- CH C-CH2 Methyl CH C-Me 3,4-Di-OMe-Phenyl- CH C-OMe Methyl CH C-OMe 3,4-Di-OMe-Phenyl- N C-OMe 4-OMe-Phenyl- N C-OMe 3,4-Di-OMe-Phenyl- CH C-OMe 3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH2)2- CH C-OMe Cyclohexyl-(CH2)2- CH C-OMe Benyl Ethyl CH C-OMe exyl Propyl CH C-OMe henyl Ethyl CH C-OMe henyl Ethyl CH C-OMe syl Propyl CH C-OMe henyl Ethyl CH C-OMe 3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH2)2- CH C-OMe 2,4-Di-OMe-Phenyl-(CH2)2- CH C-OMe 3,4-Di-OMe-P	C-O-CH ₂ -CH ₂	Z	0	0
Methyl CH N 3,4-Di-OMe-Phenyl- N C-OMe Methyl CH C-OMe Methyl CH C-OMe 3,4-Di-OMe-Phenyl- N C-OMe Cyclopentyl-(CH2)2- CH C-OMe 3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH2)2- CH C-OMe Cyclohexyl-(CH2)2- CH C-OMe Benyl CH C-OMe exyl Propyl CH C-OMe exyl Propyl CH C-OMe henyl Ethyl CH C-OMe axyl Propyl CH C-OMe axyl Propyl CH C-OMe axyl Ethyl CH C-OMe axyl Fthyl CH C-OMe axyl Fthyl CH C-OMe axyl Fthyl CH C-OMe benyl Ethyl CH C-OMe CH CH C-OMe CH CH	H Me	z	0	
3.4-Di-OMe-Phenyl- N C-Me Methyl CH C-OMe Methyl CH C-OMe 3.4-Di-OMe-Phenyl- N C-OMe 4-OMe-Phenyl- N C-OMe 3.4-Di-OMe-Phenyl-(CH2)2- CH C-OMe 3.4-Di-OMe-Phenyl-(CH2)2- CH C-OMe 6 Cyclohexyl-(CH2)2- CH C-OMe 6 Cyclohexyl-(CH2)2- CH C-OMe 6 Cyclohexyl-(CH2)2- CH C-OMe 6 Ethyl CH C-OMe 6 Propyl CH C-OMe 6 Propyl CH C-OMe 6 Propyl CH C-OMe 8 A-Di-OMe-Phenyl-(CH2)2- CH C-OMe 3 A-Di-OMe-Phenyl-(CH2)2- CH C-OMe 3 A-Di-OMe-Phenyl-(CH2)2- CH C-OMe 3 A-Di-OMe-Phenyl-(CH2)2- CH C-OMe CH C-OMe CH C-OMe CH CH C-OMe CH CH CH C-OMe CH <td>OMe</td> <td>C-NH(CH₃)</td> <td>0</td> <td>0</td>	OMe	C-NH(CH ₃)	0	0
Methyl CH C-OMe Methyl CH C-NH2 3,4-Di-OMe-Phenyl- N C-OMe 4-OMe-Phenyl- N C-Me 3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH2)2- CH C-OMe 3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH2)2- CH C-OMe Cyclohexyl-(CH2)2- CH C-OMe Benyl Ethyl CH C-OMe exyl Propyl CH C-OMe henyl Ethyl CH C-OMe exyl Propyl CH C-OMe henyl Ethyl CH C-OMe 3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH2)2- CH C-OMe CH C-OMe CH C-OMe CH CH C-OMe CH	Me	Z	0	0
Methyl CH C-NH2 3,4-Di-OMe-Phenyl- N C-OMe 4-OMe-Phenyl- N C-Me 3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH2)2- CH C-Me 3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH2)2- CH C-OMe Penyl CH C-OMe Benyl CH C-OMe Exyl CH C-OMe Propyl CH C-OMe Benyl Ethyl CH C-OMe 3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH2)2- CH C-OMe 3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH2)2- CH C-Me Ethyl CH C-Me	OMe	Z	0	Ţ.
3,4-Di-OMe-Phenyl- N C-OMe 4-OMe-Phenyl- N C-Me 3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH2)2- CH C-OMe 3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH2)2- CH C-OMe cyclohexyl-(CH2)2- CH C-Me enyl Ethyl CH C-Me exyl Propyl CH C-OMe enyl Ethyl CH C-OMe enyl Ethyl CH C-OMe 3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH2)2- CH C-Me Ethyl CH C-Me Ethyl CH C-Me Ethyl CH C-Me Ethyl CH C-Me	OMe	z	0	
4-OMe-Phenyl- N C-Me Cyclopentyl-(CH2)2- N C-Me 3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH2)2- CH C-OMe Cyclohexyl-(CH2)2- CH C-NH(I Denyl Ethyl CH C-Me Exyl Propyl CH C-OMe exyl Propyl CH C-OMe henyl Ethyl CH C-OMe 3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH2)2- CH C-NH(I Ethyl CH C-Me Ethyl CH C-Me Ethyl CH C-Me	Me	Z	0	0
Cyclopentyl-(CH2)2- N C-Me 3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH2)2- CH C-OMe 3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH2)2- CH C-OMe Cyclohexyl-(CH2)2- CH C-NH(I Ethyl CH C-Me exyl Propyl CH C-OMe henyl Ethyl CH C-OMe nenyl Ethyl CH C-OMe 3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH2)2- CH C-Me Ethyl CH C-Me Ethyl CH C-Me Ethyl CH C-Me CH C-Me C-Me	C-CH2-CH2-CH2	Z	0	0
3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH2)2- CH C-OME 3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH2)2- CH C-OME 1-Propyl CH C-Me 1-Propyl CH C-OME 1-Propyl CH CH 1-Propyl CH CH 1-Propyl	OMe	z	0	0
3,4—Di-OMe-Phenyl-(CH2)2- CH C Poclohexyl-(CH2)2- N C Methyl CH C-Me Exyl CH C-Me Exyl CH C-Me Exyl CH C-Me Inenyl Ethyl CH C-OME Inenyl Ethyl CH C-OME 3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH2)2- CH C-Me Ethyl CH C-Me Ethyl CH C-Me CH C-Me C-Me	Me	z	0	0
Cyclohexyl-(CH ₂)2- N henyl CH C-NH(I Methyl CH C-Me exyl CH C-OMe henyl CH C-OMe henyl CH C-OMe nenyl Ethyl CH C-OMe 3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH ₂)2- CH C-NH(I Ethyl CH C-Me Ethyl CH C-Me Ethyl CH C-Ethy	C-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	z	0	0
nenyl Ethyl CH C-NH(I Methyl CH C-Me exyl Propyl CH C-Me henyl i-Propyl CH C-Me nenyl Ethyl CH C-OMf a,4-Di-OMe-Phenyl-(CH2)2- CH C-NH(I Ethyl CH C-Me Ethyl CH C-Me CH C-NH(I C-NH(I CH C-NH(I C-NH(I CH C-NH(I C-NH(I CH C-Me C-Me	C-0-CH2-O	z	0	0
Methyl CH C-Me exyl Propyl CH C-OMe henyl i-Propyl CH C-OMe nenyl Ethyl CH C-OMe 3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH2)2- CH C-NH(I 2,4-Di-OMe-Phenyl-(CH2)2- CH C-Me Ethyl CH C-Me Ethyl CH C-Ethyl		z	0	0
exyl Methyl CH C-OMe exyl Propyl CH C-Me henyl Propyl CH C-OMe nenyl Ethyl CH C-OMe 3,4-Di-OMe-PhenyL(CH2)2- CH C-NH(I Ethyl CH C-Me Ethyl CH C-Ethyl	Me	z	0	Ι.
exyl Propyl CH C-Me henyl i-Propyl CH C-OMe nenyl Ethyl CH C-OMe 3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH2)2- CH C-NH(I Ethyl CH C-Me Ethyl CH C-Ethyl	Me	Z	0	
henyl i-Propył CH C-OMe nenyl Ethyl CH C-OMe 3,4-Di-OMe-PhenyL(CH₂)₂- CH C-NH(i Ethyl CH C-Me	Me	Z	0	0
nenyl Ethyl CH C-OMe 3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH ₂)2- CH C-NH(i 8,4-Di-OMe-Phenyl-(CH ₂)2- CH C-Me Ethyl CH C-Ethyl	Me	Z	0	0
3,4-Di-OMe-PhenyH(CH ₂)2- CH C-NH(3,4-Di-OMe-PhenyH(CH ₂)2- CH C-Me Ethyl CH	NH ₂	Z	0	0
3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH ₂) ₂ - CH C-Me Ethyl CH C-Ethy	13) Me	z	0	0
Ethyl CH C-Ethy	Me	Z	0	0
- 17	Ethyl	z	0	S
Ethyl	C-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	z	0	S
Phenyl Methyl CH CH	Me	Z	0	Ι.

R3, R4	4	R5	×		R ²	Z	O	8
COOH Phenyl		Methyl	ᆼ	C-N(CH ₃) ₂	Me	N	0	
COOH Phenyl		Ethyl	ᆼ	C-O-CH ₂ -CH ₂	1₂−CH₂	N	0	S
COOH Phenyl		Ethyl	ᆼ	C-Me	F	Z	0	S
COOH 4-Me-Phenyl		Ethyl	СН	HO	Me	Z	0	0
COOH Phenyl		3,4-Di-OMe-PhenyH(CH ₂) ₂ -	N	C-Me	OMe	Z	0	0
COOH Phenyl		3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH ₂) ₂ -	Z		.H2-0	Z	0	0
COOH 4-OCF ₃ -Phenyl	15	Ethyl	ᆼ	C-N(CH ₃) ₂	Me	N	0	0
COOH Phenyl		Propyl	동	Z	Me	нэ	0	0
COOH Phenyl		Methyi	z	0-2HO-O-O	.H2−O	Z	0	
COOH Phenyl	1	Methyl	Z	² НЭ-О-О	12-CH2	Z	0	
COOEt Phenyl		Ethyl	_당	N	OMe	СН	0	0
COOH 4-Et-Phenyl		Ethyl	ᆼ	Z	Me	C-Me	0	0
COOH Phenyl	1	4-i-Propyl-Phenyl-	СН	N	Me	C-OMe	0	0
COOH Phenyl		3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH ₂) ₂ -	N	C-OMe	Me	Z	0	0
COOH Phenyl	ł	3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH ₂) ₂ -	Z	C-CH ₂ -(C-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	Z	0	0
COOH Phenyl		4-i-Propyl-Phenyl-(CH ₂) ₂ -	H	Z	Ethyl	C-Me	0	0
COOH Phenyl		3,4-Di-Me-Penyl-(CH ₂) ₂ -	ᆼ	Z	Me	C-Ethyl	0	0
COOH Phenyl		Methyl	Z	C-Ethyl	Me	Z	0	1
COOH Phenyl		Methyl	Z	C-OMe	エ	z	0	1
COOH Phenyl		3,4-Di-Me-Penyl-(CH ₂) ₂ -	СН	Z	0-CH2	O-CH2-CH2-C	0	0
COOH Phenyl		4-SMe-Penyl-(CH ₂) ₂ -	Ю	Z	CH ₂ -Cl	CH2-CH2-O-C	0	0
COOH 4-F-Phenyl		Ethyl	СН	Z	上	C-OMe	0	0
COOH Phenyl		HO-CH ₂ -CH ₂ -	Ж	Z	OMe	C-Ethyl	0	0
COOH Phenyl		3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH ₂) ₂ -	Z	C-Me	Me	Z	0	0
COOH Phenyl		3-Hexen-1-yl	СН	Z	OMe	C-Ethyl	의	0

ž	P 4	R ³ , R ⁴	R5	×	γ	R ²	2	O	8
H119	НООО	Phenyl	3-Hepten-1-yl	ᆼ	N	Ме	C-CH ₂ -OH	0	0
H120	COOH	Phenyl	Methyl	Z	C-OMe	Ме	Z	0	
H121	СООН	Phenyl	Methyl	z	C-CH2-CH2-CH2	:H ₂ -CH ₂	Z	0	1
122	HOOO	4-CI-Phenyl	Ethyl	ᆼ	z	Me	C-N(CH ₃) ₂	0	0
H123	СООН	Phenyl	HO-CH ₂ -(CH-OH)-CH ₂ -	z	C-Me	Me	Z	0	0
L124	HO00	Phenyl	HO-CH ₂ -(CH-OH)-CH ₂ -	z	C-OMe	Me	Z	0	0
H125	COOH	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	공	Z	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂ -C	0	0
H126	COOH	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	당	Z	F	C-OMe	0	0
H127	COOH	Phenyl	HO-CH2-(CH-OH)-CH2-	Z	C-CH2-CH2-CH2	:H ₂ −CH ₂	Z	0	0
F-128	COOH	Phenyl	Phenyl-O-(CH ₂) ₂ -	당	C-Me	Me	N	0	0
H129	HO00	Phenyi	Ethyl	공	Z	Me	C-N(CH ₃) ₂	Z	1
130	COOH	Phenyl	Methyl	z	C-Me	Me	Z	0	1
H31	H000	Phenyl	4-OMe-Phenyl-O-(CH ₂) ₂ -	공	C-OMe	Me	Z	0	0
H132	COOH	4-F-Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	НЭ	C-Ethyl	Ethyl	Z	0	0
F133	COOH	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	СН	C-CH2	C-CH ₂ -CH ₂ -S	Z	0	0
L134	COOH	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	HO	Z	Ethyl	C-Me	0	0
H135	H000	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	ᆼ	Z	Me	C-Ethyl	0	0
H-136	COOMe	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	ᆼ	3-0-3	C-O-CH ₂ -CH ₂	Z	0	0
H137	HOOO	4-F-Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	СН	C-Me	L	Z	0	0
F138	СООН	Phenyl	Ethyl	СН	N	HO-0	O-CH ₂ -O-C	Z	1
H139	HOOO	Phenyl	Ethyl	СН	Z	CH ₂ -CH	CH2-CH2-C	Z	-
T. 46	H000	4-F-Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	CH	C-CH ₂ -OH	Me	Z	0	0
F141	H000	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	СН	N	Me	C-Me	0	0
H142	H000	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	СН	Z	Me	C-OMe	0	0
F143	СООН	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	СН	N	Me	C-Me	0	0

8	0	0	0			0	0	0	0	0	0	0			0	0	0	0	0	0	0	_	1	0	0
0	0	0	0	'	Z	0	0	0	0	0	0	0	z	z	0	0	0	0	0	0	0	Z	z	0	0
2	C-OMe	C-Me	C-Ethyl	C-Me	C-Ethyl	CH2-CH2-C	C-OMe	C-Ethyl	N	N	Z	Z	C-Me	C-OMe	Z	Z	N	Z	N	N	N	Z	Z	Z	Z
R ²	Me	Ethyl	Me	OMe	Me	CH ₂ -CH	Ŧ	OMe	±	Me	Me	Me	Me	Me	C-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	OMe	C-0-CH ₂ -O	C-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	C-O-CH ₂ -CH ₂	Me	Me	Ethyl	OMe	Me	C-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂
À	z	z	z	z	z	z	z	z	C-Me	C-CH ₂ -OH	C-Me	C-OMe	Z	Z	C-CH ₂	C-Me	ပ	C-CH ₂)	C-NH(CH ₃)	C-Me	C-Me	C-Ethyl	C-OMe	C-CH ₂
×	동	СН	ᆼ	ᆼ	ᆼ	ᆼ	ᆼ	ᆼ	ᆼ	동	z	z	ᆼ	ᆼ	z	z	z	CH	ᆼ	동	동	ᆼ	HO.	В	ᆼ
R5	HO-CH2-CH2-	HO-CH2-CH2-	HO-CH ₂ -CH ₂ -	Ethyl	Ethyl	HO-CH2-CH2-	HO-CH2-CH2-CH2-	HO-CH2-(CH-OH)-CH2-	HO-CH2-CH2-	HO-CH2-CH2-	3,4,5-Tri-OMe-PhenyH(CH ₂) ₂ -	3,4,5-Tri-OMe-PhenyH(CH ₂) ₂ -	Ethyl	Ethyl	3,4-Di-CI-Phenyl-(CH ₂)2-	4-CI-Phenyl-(CH ₂) ₂ -	3,4-Di-Cl-Phenyl-(CH ₂)2-	HO-CH ₂ -CH ₂ -	HO-CH2-CH2-	3,4-Di-OMe-PhenyH(CH ₂)3-	3,4-Di-OMe-PhenyH(CH ₂)2-	Ethyl	Ethyl	3,4,5-Tri-OMe-Phenyl-(CH ₂) ₂ -	3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH ₂) ₂ -
R ³ , R ⁴	Phenyl	4-Br-Phenyl	4-Me-Phenyl	Phenyl	Phenyl	2-Me-Phenyl	2-Me-Phenyl	Phenyl	Phenyl	Phenyl	Phenyl	Phenyl	Phenyl	Phenyl	Phenyl	Phenyl	Phenyl	Phenyl	Phenyl	Phenyl	4-F-Phenyl	Phenyl	Phenyl	Phenyl	4-CI-Phenyl
R1	HOOO	H000	HOOO	HOOO	H000	H000	H000	H000	COOH	H000	H003	HOOO	H000	HOOO	H000	HOOO	H000	C00H	H000	H000	HO03	H000	H000	H000	HO02
ž	144	H145	H146	L147	H148	H149	H-150	H151	H 52	H 53	H154	1155	H-156	H157	1158	<u>1</u> 59	1 89 1	1161	F162	1 83	T-164	T-165	1166	H167	1168

ž	.	R3, R4	R5	×	٨	R ²	Z	O	×
H169	НООО	Phenyl	3,4-Di-OMe-PhenyH(CH ₂)3-	ᆼ	C-O-CH ₂ -CH ₂	12-CH2	N	0	0
H170	НООО	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	동	C-OMe	Me	Ν	0	0
171	СООН	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	CH	C-Ethyl	Ethyl	N	0	0
L172	нооэ	Phenyl	4-Br-Phenyl-(CH ₂) ₂ -	ᆼ		Me	Z	0	0
H173	НООО	Phenyl	3,4-Di-Me-Phenyl-(CH ₂) ₂ -	В	C-N(CH ₃) ₂	Me	Z	0	0
174	СООН	Phenyl	Ethyl	공	C-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	H2-CH2	Z	Z	1
H175	COOH	Phenyl	Ethyl	ᆼ	C-O-CH ₂ -CH ₂	12-CH2	N	Z	1
H176	СООН	Phenyl	3,4-Di-Me-PhenyH(CH ₂) ₂ -	Н	N	Me	C-Me	0	0
177	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-PhenyH(CH ₂) ₂ -	ᆼ	Z	Me	C-OMe	0	S
H178	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH ₂) ₂ -	СН	Z	F	C-Me	0	S
H179	COOH	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	Z	C-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	H2-CH2	N	0	0
H180	COOH	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	ᆼ	C-Me	Me	Z	0	0
H-181	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH ₂) ₂ -	ᆼ	Z	Me	C-Ethyl	0	S
H182	COOH	4-F-Phenyl	3,4-Di-OMe-PhenyH(CH ₂) ₂ -	ᆼ		-∠H2-O	О-СН2-СН2-С	0	0
H183	COOH	Phenyl	Ethyl	ᆼ	C-Me	Me	N	z	1
H184	HOOO	Phenyl	Ethyl	ᆼ	C-OMe	Me	N	z	1
H185	COOH	4-F-Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH ₂) ₂ -	ᆼ	Z	CH ₂ -CI	CH ₂ -CH ₂ -O-C	0	0
H186	HOOO	Phenyl	3,4-Di-CI-Phenyl-(CH ₂) ₂ -	ᆼ	Z	F	C-OMe	0	0
H187	HOOO	Phenyl	4-CI-Phenyl-(CH ₂) ₂	СН	N	Me	C-CH ₂ -OH	0	0
H188	H000	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	Z	C–Me	Me	Z	0	0
H189	HOOO	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	Z	C-OMe	Me	Z	0	0
F190	нооэ	4-CI-Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH ₂) ₂ -	СН	N	Me	C-N(CH ₃) ₂	0	0
H191	нооэ	Phenyl	4-i-Propyl-Phenyl-(CH ₂) ₂ -	Z	С–Ме	Me	Z	0	0
H192	нооэ	Phenyl	Ethyl	N	C-Ethyi	Me	N	N	ı
F-193	нооэ	Phenyl	Ethyl	Z	<u> </u>	C-O-CH ₂ -CH ₂	Z	z	-

H 34 COOH Phenyl 4- H 195 COOH Phenyl 4- H 196 COOH Phenyl Ett H 197 COOH Phenyl Ett H 200 COOH Phenyl 4- H 201 COOH Phenyl Ett H 202 COOH Phenyl Ett H 203 COOH Phenyl 4- H 203 COOH Phenyl 4- H 203 COOH Phenyl 4- H 204 COOH Phenyl 4- H 205 COOH Phenyl 4-	4i-Propyl-Phenyl-(CH ₂) ₂		- 1	-	7	3	>
COOH Phenyl	1,0 1,00	2	WC C	Me	Z	c	
COOH Phenyl	4-Ethyl-Phenyl-(CH2)2-	z		C-CH-CH-CH	. 2		
COOH Phenyl COOH Phenyl COOH 4-F-Phenyl COOH Phenyl COOH Phenyl COOH Phenyl COOH Phenyl COOH Phenyl	4-OMe-Phenyl-(CH ₂) ₂ -	z	O-Me	Ethyl	2	┪	
COOH Phenyl COOH 4-F-Phenyl COOH Phenyl COOH Phenyl COOH Phenyl COOH Phenyl COOH Phenyl COOH Phenyl	Ethyl	동	z	Me	CETOR	†	
COOH Phenyl COOH 4–F–Phenyl COOH Phenyl COOH Phenyl COOH Phenyl	Ethyl	공	z	Me	C-N(CH ₂),	T	
COOH 4–F–Phenyl COOH Phenyl COOH Phenyl COOH Phenyl	4-Ethyl-Phenyl-(CH ₂) ₂ -	z	J	C-0-CH3-O	2/S N	T	
COOH Phenyl COOH Phenyl COOH Phenyl	4-OMe-Phenyl-(CH ₂) ₂	공	C-NH(CH ₃)	Me	z	1	, ,
COOH Phenyl COOH Phenyl COOH Phenyl	Ethyl	Z	C-Me	Me	Z	+	T
COOH Phenyl COOH Phenyl	Ethyl	Z	C-OMe	Me	z	Ť	Ι.
COOH Phenyl	4-Br-Phenyl-(CH ₂) ₂ -	동	C-Me	Me	z	\dagger	0
COOH Phenyl	4-i-Propyl-Phenyl-(CH ₂) ₂ -	동	C-OMe	Me	z	0	0
	4-Ethyl-Phenyl-(CH ₂) ₂ -	당	1. HO-O	C-CH-CH-CH	z	T	S
COOH Phenyl	Ethyl	K	z	4	C-OMe	T	0
COOH Phenyl	Ethyl	ᆼ	z	OMe	C-Ethyl	0	10
COOH 4-CI-Phenyl	4-OMe-PhenyH(CH ₂) ₂	동	993	C-O-CH2-CH2	Z	T	
COOH 4-Me-Phenyl	4-OMe-Phenyl-(CH ₂) ₂ -	동	C-CH2-OH	Me	Z	0	0
COOH Phenyl	Methyl	ᆼ	z	OMe	C-Ethyl	T	T.
COOH Phenyl	Methyl	ᆼ	z	Me	C-N(CH ₃)	z	Τ.
COOH Phenyl	4-OMe-Phenyl-(CH ₂) ₂ -	동	C-N(CH ₃) ₂	Me	Z	1	S
H-213 COOH Phenyl 4-	4-Propyl-Phenyl-(CH ₂) ₂ -	동	z	Me	C-Me	C	To
COOH Phenyl	3,5-Di-OMe-Phenyl-(CH ₂) ₂ -	공	z	Me	C-OMe	T	
COOH Phenyi	Ethyl	공 -	z	O-CH ₂	O-CH2-CH3-C	十	T
COOH Phenyl	Ethyl	공	z	CHYC	CHYCHYOC	†	To
COOH Phenyl	3,5-Di-OMe-Phenyl-(CH ₂)2-	끙	Z	F	C-Me	+	
H218 COOH Phenyl 3,5	3,5-Di-OMe-Phenyl-(CH ₂) ₂ -	HЭ	z	Me	C-Ethvi	0	0

									0				0	0	0	0	S	0	\prod		0	S	S		
M	-	-	의	의	S	읙	9	의		_	_					_			z	z	0	0	0	0	0
0	Z	픠	의	의	읙	읙	9	의	0	<u> </u>	픠	읙	의	의	의	0	9	의			$\stackrel{\smile}{-}$	\exists	\exists	러	커
Z	O-CH ₂ -CH ₂ -C	CH ₂ -CH ₂ -O-C	CH2-CH2-CH2-C	O-CH ₂ -CH ₂ -C	C-OMe	C-Me	C-Ethyl	C-CH ₂ -OH	C-N(CH ₃) ₂	0-CH ₂ -O-C	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	Z	Z	Z	C-Me	C-OMe	Z	Z	C-₩	C-Ethyl	Z	Z	z	CH	ᆼ
R ²	1 0-СН ²	ე- ^д НО	CH ⁵ -Cl	НЭ-0		Ethyl	Me	Me	Me	5 -0	CH ₂ -Cl	Ме	Me	C-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	Me	Me	Ethyl	C-0-CH ₂ -0	OMe	Ме	Me	Me	Me	Me	OMe
\	Z	Z	N	Z	Z	Z	Z	z	z	Z	Z	C-Me	C-OMe	C-CH ₂	Z	z	C-Me	- 0-ე	Z	N	Ö	C-Me	C-OMe	Z	Z
																				'					
×	동	동	동	공	공 -	동	동	ᆼ	동	ᆼ	동	z	z	z	ᆼ	H	z	z	ᆼ	동	동	ᆼ	ᆼ	ᆼ	ᆼ
RS	Methyl	Methyl	3,5-Di-OMe-PhenyH(CH ₂)2-	3,5-Di-OMe-Phenyl-(CH ₂)2-	4-OMe-Phenyl-(CH ₂) ₂ -	Ethyl	Ethyl	4-Propyl-Phenyl-(CH ₂) ₂ -		Methyl	Methyl	4-CI-Phenyl-CH ₂	4-Me-Phenyl-CH ₂ -	3,4-Di-Me-Phenyl-CH ₂ -	Ethyl	Ethyl	4-OMe-Phenyl-CH ₂ -	4-OMe-Phenyl-CH ₂ -	Methyl	Methyl	4-OMe-Phenyl-CH ₂ -	4-OMe-Phenyl-CH ₂ -	4-OMe-Phenyl-CH ₂ -	Ethyl	Ethyl
R3, R4	Phenyl	Phenyi	Phenyl	Phenyl	Phenyl	Phenyl	Phenyl	Phenyl	Phenyl	Phenyl	Phenyl	Phenyl	Phenyl	Phenyl	Phenyl	Phenyl	Phenyl	4-F-Phenyl	Phenyl	Phenyl	4-F-Phenyl	Phenyl	Phenyl	Phenyl	Phenyl
R 1	H000	H000	COOH	H000	H000	H000	H000	H000	H000	H000	H000	HOOO	HOOO	H000	H000	H000	H000	H000	H000	H000	H000	H000	H000	HOOO	F003
Ŋŗ.	1-219	H-220	1-221	1-222	H-223	1-224	1-225	1-226	H-227	1-228	H229	H230	1-231	H-232	1-233	H-234	H235	1-236	H-237	H-238	H-239	L-240	L-241	H-242	H-243

4-CI-Phenyl-CH2- CH C-CH2-CH2-CH2 N C-Me N C-Me <t< th=""><th></th><th>R³. R⁴</th><th>R5</th><th></th><th>×</th><th>٨</th><th>R²</th><th>7</th><th>O</th><th>*</th></t<>		R ³ . R ⁴	R5		×	٨	R ²	7	O	*
Phenyl 4-Ci-Phenyl-Chi2- CH N Me C-Me N Phenyl Methyl CH N Me C-Me N Phenyl Methyl CH N Me C-Me N 4-Ci-Phenyl 4-OMe-Phenyl-Chi2- CH N C-Chi2-OH Me N C-Me N Phenyl HO-Chi2- CH N C-Chi2-OH Me N C-Me N	SOR	T		CH2	공	C-CH2-C	H2-CH2	N	0	0
Phenyl Methyl CH N Me C-Me N Phenyl Methyl CH N Me C-OMe N 4-CI-Phenyl 4-OMe-Phenyl-CH2- CH N Me N C Phenyl HO-CH2- CH N Me N C Phenyl HO-CH2- CH N Me N C Phenyl HO-CH2- CH N CF3 N C Phenyl HO-CH2- CH N CF3 C-Me C Phenyl Ethyl CO-Me-Phenyl-CH2- CH N CF3 C-Me C Phenyl Ethyl CH C-N(CH3)2 Me N C C-Me C Phenyl Bernyl CH C-N(CH3)2 Me N C-Ethyl N C-Ethyl N C-Me	18		4-CI-Phenyl-	-CH ₂ -	동	5-0-5	12-CH2	Z	0	0
Phenyi Methyi CH N Me C-OMe N 4-CJ-Phenyi 4-OMe-Phenyi-CH2- CH C-CH2-OH Me C-M(CH3)2 N C Phenyi HO-CH2- CH N Me C-M(CH3)2 N C Phenyi 4-OMe-Phenyl-CH2- CH N CF3 C-Me C Phenyi Ethyi CH C-M(CH3)2 Me N C C-Me C Phenyi Ethyi CH C-M(CH3)2 Me N C C-Me C C-Me C Me N C C-Me C C-Me N N C C-Me N C C-Me N	8	П	Methyl		당		Me	C-Me	z	ı
4-CI-Phenyl 4-OMe-Phenyl-CH₂- CH C-CH₂-OH Me N C Phenyl HO-CH₂- CH N Me C-N(CH₃)₂ M 4-CI-Phenyl 4-OMe-Phenyl-CH₂- CH C-M(CH₃)₂ Me N C Phenyl Ethyl CH C-M(CH₃)₂ Me N C-Me O Phenyl Ethyl CH C-M(CH₃)₂ Me N C-Me O Phenyl Ethyl CH N C-Me N O C-Me O Phenyl Ethyl CH N Me N C-Me O O C-Me N D C-Me N D C-Me N D C-Me N D C-Me N N C-Me N N C-Me C-Me N N C-Me N N C-Me N N C-Me C-Me C-Me C-Me C-Me N N	8		Methyl		ᆼ	Z	Ме	C-OMe	z	
Phenyl HO-CH2- CH N Me C-N(CH3)2 C 4-CI-Phenyl 4-OMe-Phenyl-CH2- CH C-N(CH3)2 Me N C Phenyl Ethyl CH C-CH2-OH Me N C Phenyl Ethyl CH C-CH2-OH Me N N Phenyl Ethyl CH C-CH2-OH Me N N Phenyl Ethyl CH C-CH2-OH Me N C-Me N Phenyl Ethyl CH C-CHCH3)2 Me N C-Me N Phenyl Ethyl CH N C-Ethyl N C-Me N C-Me Phenyl Methyl CH N C-Ethyl N </td <td>S</td> <td></td> <td>4-OMe</td> <td>1yHCH2-</td> <td>ᆼ</td> <td>C-CH₂-OH</td> <td>Me</td> <td>Z</td> <td>0</td> <td>0</td>	S		4-OMe	1yHCH2-	ᆼ	C-CH ₂ -OH	Me	Z	0	0
4—CI-Phenyl 4—OMe-Phenyl-CH2- CH C-N(CH3)2 Me N C PMe N D PMe D PMe N D PMe D PMe N D PMe			HO-CH?		ᆼ	Z	Me	C-N(CH ₃) ₂	0	I
Phenyl 4-OMe-Phenyl-CH₂- CH N CF3 C-Me C Phenyl Ethyl CH C-CH₂-OH Me N 0 Phenyl Ethyl CH C-MCH3)2 Me N 0 Phenyl Ethyl CH N CF3 C-OMe 0 Phenyl A-DMe-Phenyl-CH₂- CH N F C-Me 0 Phenyl Methyl CH C-Ethyl OMe N C-Me 0 Phenyl Methyl CH N Me C-Ethyl 0 C-Me 0 Phenyl Methyl CH2-CH₂- CH N C-Ethyl 0		Г	4-OMe	y-CH2-	ᆼ	C-N(CH ₃) ₂	Me	Z	0	0
Phenyl Ethyl CH C-CH2_OH Me N C Phenyl Ethyl CH C-N(CH3)2 Me N C Phenyl 4-DMe-Phenyl-CH2- CH N CF3 C-OMe O Phenyl 4-Br-Phenyl-CH2- CH N C-Ethyl OMe N C-Me Phenyl Methyl CH C-Ethyl OMe N C-Me O Phenyl Methyl CH C-M(CH3)2 Me N C-Me O Phenyl Methyl CH N Me C-Ethyl O O Phenyl HO-CH2- CH N Me C-Ethyl O C-Ethyl O C-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-CH	18	Π		-zH2-	ᆼ	Z	CF_3	C-Me	0	0
Phenyl Ethyl CH C-N(CH3)2 Me N COMB O Phenyl 4-OMe-Phenyl-CH2 CH N F C-OMB O Phenyl 4-Br-Phenyl-CH2 CH N F C-M6 O Phenyl Methyl CH C-Ethyl OMB N C-M6 O Phenyl Methyl CH N C-AN(CH3)2 Me N C-M6 O Phenyl HO-CH2 CH N Me C-Ethyl N Phenyl HO-CH2 CH N OMB C-Ethyl N Phenyl HO-CH2 CH N OMB C-Ethyl N Phenyl H-Ethyl-Phenyl-CH2 CH N C-C-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-	000		ļ		동	C-CH ₂ -OH	Me	N	0	0
Phenyl 4-OMe-Phenyl-CH₂- CH N CF₃ C-OMe C Phenyl 4-Br-Phenyl-CH₂- CH N F C-Me 0 Phenyl Methyl CH C-Ethyl OMe N N Phenyl 4-i-Propyl-Phenyl-CH₂- CH N CH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- CH Phenyl 4-Ethyl-Phenyl-CH₂- CH N CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-	8		Ethyl		ᆼ	C-N(CH ₃) ₂	Me	Z	0	0
Phenyl 4-Br-PhenyLCH2- CH N F C-Me C Phenyl Methyl CH C-Ethyl OMe N I Phenyl Methyl CH C-M(CH3)2 Me N I Phenyl 4-i-Propyl-Phenyl-CH2- CH N CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-	000			Jy-CH2-	ᆼ	Z	CF ₃	C-OMe	0	0
Phenyl Methyl CH C-Ethyl OMe N Phenyl Methyl CH C-N(CH3)2 Me N Phenyl 4 -f Propyl-Phenyl-CH2- CH N CH2-CH2-CH2- Phenyl HO-CH2- CH N CH2-CH2-CH2- Phenyl HO-CH2- CH N CH2-CH2-CH2- Phenyl 4-Ethyl-Phenyl-CH2- CH N CH2-CH2-CH2- Phenyl Ethyl CH N CH2-CH2-CH2-CH2- Phenyl Ethyl CH N CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-	8			-CH2-	ᆼ	Z	F	C-Me	0	0
Phenyl Methyl CH C-N(CH ₃) ₂ Me N Phenyl 4-i-Propyl-Phenyl-CH ₂ - CH N CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - CH N CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - CH CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - CH N CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - CH N CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - CH N CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - CH N CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - CH N CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - CH N C-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - CH N C-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - N N C-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - CH N C-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - CH N C-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - CH N C-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - N N C-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - N N C-CH ₂ -CH ₂ -	100		Methyl		HO	C-Ethyl	OMe	Z	z	
Phenyl 4 - i Propyl-Phenyl-CH₂- CH N Me C-Ethyl Phenyl HO-CH₂- CH N CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- CH Phenyl 4 - Ethyl-Phenyl-CH₂- CH N CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-	100		Methyl		ᆼ	C-N(CH ₃) ₂	Me	Z	z	
Phenyl HO-CH2- CH N CH2-CH2- CH2-CH2- CH2-CH2- CH2-CH2- CH2-CH2- CEthyl Phenyl 4-Ethyl-Phenyl-CH2- CH N CH2-CH2-CH2- CH2-CH2-CH2- CH2-CH2-CH2- CH2-CH2-CH2- CH2-CH2-CH2- CH2-CH2-CH2-CH2- N A-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2- N N A-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2	Ö			henyHCH ₂ -	ᆼ	Z	Me	C-Ethyl	0	0
Phenyl HO-CH2- CH N C-Ethyl Phenyl 4-Ethyl-Phenyl-CH2- CH N CH2-CH2-CH2- Phenyl 4-i-Propyl-Phenyl-CH2- CH N O-CH2-CH2-CH2- Phenyl Ethyl CH C-O-CH2-CH2- N Phenyl Ethyl CH C-O-CH2-CH2- N Phenyl Ethyl CH C-O-CH2-CH2- N Phenyl 4-Phenyl-Phenyl-CH2- CH N C-OMe 4-F-Phenyl 4-OMe-Phenyl-CH2- CH N Me C-CH2-CH2- Phenyl Methyl CH N Me C-OMe N Phenyl Methyl CH C-OMe F N N	000	П	HO-CH ₂ -		공	Z	CH2-CH	2-CH2-C	0	1
Phenyl 4-Ethyl-Phenyl-CH₂- CH N CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-	000	1	HO-CH2-		ᆼ	Z	OMe	C-Ethyl	0	_
Phenyl 4-i-Propyl-Phenyl-CH₂- CH O-CH₂-CH₂-CH₂- Phenyl Ethyl CH C-O-CH₂-CH₂- N Phenyl Ethyl CH N F N 4-F-Phenyl 4-Phenyl-CH₂- CH N F C-OMe Phenyl Methyl CH N Methyl N N Phenyl Methyl CH C-Me F N N	8			nyl-CH2-	ᆼ	Z	CH ₂ -CH	2-CH2-C	0	0
Phenyl Ethyl CH C-O-CH2-CH2 N Phenyl Ethyl CH C-Me F N Phenyl 4-Phenyl-CH2- CH N Me C-CMe Phenyl Methyl CH C-OMe F N Phenyl Methyl CH C-Me F N Phenyl Methyl CH C-Me Ethyl N	ö		4j-Propyl-F	² henyl-CH ₂ -	당			-CH ₂ -C	0	0
Phenyl Ethyl CH C-Me F N Phenyl 4-Phenyl-Phenyl-CH2- CH N F C-OMe Phenyl 4-Chenyl CH N Me C-CH2-OH Phenyl Methyl CH C-OMe F N Phenyl Methyl CH C-Me Ethyl N	g				ᆼ	7 0-3	H ₂ -CH ₂	Z	0	0
Phenyl 4-Phenyl-Phenyl-CH2- CH N F C-OMe 4-F-Phenyl 4-Phenyl CH N Me C-CH2-OH Phenyl Methyl CH C-OMe F N Phenyl Methyl CH C-Me Ethyl N	000		Ethyl		ᆼ	C-Me	F	Z	0	0
4-F-Phenyl 4-OMe-Phenyl-CH2- CH N Me C-CH2-OH Phenyl Methyl CH C-Me F N N Phenyl Methyl CH C-Me Ethyl N	g	Π	4-Phenyl-Pl	henyH-CH ₂	СН	N	F	C-OMe	0	0
Phenyl Methyl CH C-OMe F N Phenyl Methyl CH C-Me Ethyl N	g	Г		Inyl-CH ₂ -	СН	Z	Me	C-CH ₂ -OH	0	0
Phenyl Methyl CH C-Me Ethyl N	ğ		Methyl		СН	C-OMe	ഥ	z	z	1
	g	OH Phenyl	Methyl		ᆼ	C-Me	Ethyl	Z	z	╝

Ä.	R1	R3, R4	R5	X	Å	R ²	Z	o	≥
-269	СООН	4-F-Phenyl	4-OMe-Phenyl-CH ₂ -	공	Z	Me	C-N(CH ₃) ₂	0	0
H-270	СООН	Phenyl	но-сн⊱	공	z	Me	C-Ethyl	0	,
H-271	СООН	Phenyl	HO-CH ₂ -	공	z	Ť O	0-CH2-O-C	0	,
	СООН	Phenyl	Methyl	N	C-Me	CF ₃	z	z	
H-273	СООН	4-OMe-Phenyl	Methyl	Z	C-OMe	Me	z	z	
H-274	СООН	Phenyl	Ethyl	끙	C-Ethyl	Ethyl	z	0	0
H275	СООН	Phenyl	Ethyl	ᆼ	7-KD-0	C-CH2-CH2-CH2	z	0	0
H276	СООН	4-Me-Phenyl	Methyl	Z	C-Me	OMe	z	z	,
H277	СООН	4-OMe-Phenyl	Methyl	Z	C-Ethyl	Me	z	z	,
H278	СООН	Phenyl	Methyl	공	0-GHO-O	712-0 712-0	z	z	1
	СООН	Phenyl	Methyl	K	5 0-5	42-CH2	z	z	,
H-280	СООН	Phenyl	4-OMe-Phenyl-CH ₂ -	N	70-3	C-C-CH ₂ -O	z	z	,
H-281	соон	Phenyl	HO-CH ₂ -	СН	Z	Me	C-OMe	0	,
	СООН	Phenyl	HO-CH ₂ -	공	z	OMe	C-Me	0	1
H-283	СООН	Phenyl	4-OMe-Phenyl-CH ₂ -	N	10-0- 0	C-O-CH ₂ -CH ₂	z	z	,
H-284	СООН	Phenyl	Phenyl-O-CH ₂ -	СН	C-Me	Me	z	z	,
H-285	COOH	Phenyl	Ethyl	СН	C-OMe	Me	z	0	0
H-286	СООН	Phenyl	Ethyl	СН	C-OMe	NH ₂	Z	0	0
H-287	СООН	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-CH ₂ -	СН	C-OMe	Me	z	z	,
F-288	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-CH ₂ -	СН	C-Me	OMe	Z	z	1
F-289	COOH	Phenyl	Methyl	СН	CMe	OMe	Z	z	ı
H-290	C00H	Phenyl	Methyl	СН	C-Ethyl	Me	z	Z	,
F291	COOH	Phenyl	Phenyl-CH ₂ -O-CH ₂ -	СН	C-Ethyl	Me	Z	z	,
H-292	СООН	Phenyl	HO-CH ₂ -	СН	C-CH ² -C	C-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	N	0	ı
H-293	COOH	Phenyl	HO-CH ₂ -	CH	N	Me	C-Me	0	,

	R5	×	λ	R ²	Z	Ø	8
	HO-CH ₂ -	CH CH	0-0-0	H ₂ -O	Z	z	
	HO-CH ₂ -	ᆼ	10-0-0	1 ₂ -CH ₂	Z	z	
	Ethyl	CH	C-NH(CH ₃)	Me	Z	0	0
	Ethyl	СН	C-Me	Me	Z	0	0
	Methyl	СН	C-OMe	CF3	Z	z	
	3,4-Di-Me-Phenyl-CH ₂ -	CH	C-Me	Ethyl	Z	z	
	Methyl	СН	C-Me	Me	Z	z	
	Methyl	СН	C-OMe	Me	Z	Z	
4-Me-Phenyl	Methyl	СН	C-Ethyl	OMe	Z	z	1
	HO-CH2-	ᆼ	C-OMe	Н	Z	0	ı
	HO-CH2-	ᆼ	10-0-0	-12СН2	Z	0	-
4-OMe-Phenyl	Methyl	ᆼ	C-N(CH ₃) ₂	Me	N	N	1
	Methyl	ᆼ	Z	CF_3	C-Me	N	1
	Ethyl	z	C-Me	OMe	N	0	0
	Ethyl	z	70-73	SH ₂ -O	Z	0	0
	4-OMe-Phenyl-CH ₂ -	ᆼ	Z	Me	C-OMe	Z	1
	HO-CH ₂ -	ᆼ	Z	OMe	C-Me	Z	_
	Methyl	z	70-3	CH ₂ -O	N	Z	1
	Methyl	z	3-0-3	H ₂ -CH ₂	N	Z	_
	4-Me-Phenyl-CH ₂ -	ᆼ	Z	Me	C-Ethyl	Z	,
	HO-CH ₂ -	СН	C-OMe	Me	Z	0	1
	HO-CH ₂ -	ᆼ	C-Ethyl	Me	Z	0	
	4-Me-Phenyl-CH ₂ -	ᆼ	Z	ပ ်	1 ₂ O-C	z	ı
	Methyl	ᆼ	N	CH ₂ -CF	12-CH2-C	z	ı
	Ethyl	Z	C-OMe	Me	Z	0	0
	Phenyl	R5 HO-CH2 HO-CH2 Ethyl Methyl Methyl Methyl Methyl Methyl Methyl HO-CH2 Ethyl A-OMe-I HO-CH2 HO-CH2 HO-CH2 HO-CH2 HO-CH2 HO-CH2 HO-CH2 Ethyl Methyl Methyl Methyl Methyl Methyl HO-CH2 HO-CH2 HO-CH2 Ethyl	PF	R5 X Y HO-CH2- CH C HO-CH2- CH C-NH(Cl Ethyl CH C-Me Methyl CH C-Me Ethyl N C-Me Ethyl N C-Me Methyl N C-Me HO-CH2- CH N Ethyl N C-Me HO-CH2- CH N Methyl N C-Me HO-CH2- CH N Methyl N CH Methyl N CH HO-CH2- CH C-Me HO-CH2- CH CH HO-CH2- CH CH HO-CH2- <td>R5 X Y R2 HO-CH2- CH C-O-CH2-</td> <td>R5 X Y R2 X Y X Y X Y X Y X X Y X X Y X</td> <td>R5 X Y R2 Z Q HO-CH2 CH CO-CH2-CH2-O N N HO-CH2 CH CO-CH2-CH2-O N N HO-CH2 CH CO-CH2-CH2-O N N HO-CH2 CH C-Me Me N N Methyl CH C-Me CH N N N Methyl CH C-Me Me N N N N Methyl CH C-Me Me N N N N Methyl CH C-Me Me N N N N N Methyl CH C-Me Me N</td>	R5 X Y R2 HO-CH2- CH C-O-CH2-	R5 X Y R2 X Y X Y X Y X Y X X Y X X Y X	R5 X Y R2 Z Q HO-CH2 CH CO-CH2-CH2-O N N HO-CH2 CH CO-CH2-CH2-O N N HO-CH2 CH CO-CH2-CH2-O N N HO-CH2 CH C-Me Me N N Methyl CH C-Me CH N N N Methyl CH C-Me Me N N N N Methyl CH C-Me Me N N N N Methyl CH C-Me Me N N N N N Methyl CH C-Me Me N

R³, R⁴		R5		×	٨	R ²	7	O	≥
COOH Phenyl Ethyl		Ethyl		z	C-CH ₂ -(C-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	Z	0	0
COOH 4-OMe-Phenyl Methyl		Methyl		СН	Z	0-CH ₂	O-CH ₂ -CH ₂ -C	z	,
COOH 4-Me-Phenyl Methyl		Methyl	:	СН	Z	CH ₂ -C	CH ₂ -CH ₂ -O-C	z	1
COOH Phenyl Methyl		Methyl		Z	C-Me	OMe	N	z	1
COOH Phenyl Methyl		Methyl		Z	C-Ethyl	Me	N	N	
COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-CH ₂ -	4-OMe-I	4-OMe-Phenyl-Ch	1 5−	СН	N	OMe	C-Ethyl	Z	
COOH Phenyl HO-CH2-		HO-CH ₂ -		Z	C-Ethyl	Me	N	0	1
COOH Phenyl HO-CH2-		HO-CH ₂ -		СН	C-Me	Me	N	0	
COOH Phenyl 3,4-Di-OMe-Phenyl-CH ₂ -		3,4-Di-OMe-Pheny	⊢CH ₂ –	СН	Z	Me	C-N(CH ₃) ₂	N	1
COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-(CH ₂) ₂ -	4-0Me-		12)2-	N	C-Me	Me	Z	Z	1
COOH Phenyl Methyl		Methyl		СН	N	OMe	C-NH(CH ₃)	0	0
COOH Phenyl Ethyl		Ethyl		Z	C-Me	Ме	Z	0	0
COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-(CH ₂) ₂ -	4-OMe-		2)2-	Z	C-OMe	Me	z	z	
COOH Phenyl Ethyl		Ethyl		N	C-Ethyl	CF3	Z	Z	
COOH Phenyl Methyl		Methyl		Z	C-Me	Me	Z	Z	1
COOH Phenyl Methyl		Methyl		N	C-OMe	Me	Z	Z	1
COOH Phenyl HO-CH ₂ -CH ₂ -	HO-CH ₂	HO-CH ₂ -CH ₂ -		N	3 0-3	C-O-CH ₂ -CH ₂	Z	Z	_
СООН Phenyl HO-СН ₂ -		HO-CH ₂ -		N	C-OMe	Me	Z	0	ı
COOH Phenyl HO-CH ₂		HO-CH ₂ -		Z	C-CH ₂ -	C-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	N	0	ı
COOH Phenyl HO-CH2-CH2-		HO-CH ₂ -CH ₂ -		СН	C-Me	Me	Z	N	1
COOH Phenyl Phenyl-CH ₂ -O-(CH ₂) ₂ -	Phenyl	Phenyl-CH ₂ -O-(C	H2)2-	H	C-OMe	Me	Z	Z	-
COOH Phenyl Methyl		Methyl		СН	N	Me	C-CH ₂ -OH	0	0
COOH Phenyl Methyl		Methyl		СН	Z	Me	C-N(CH ₃) ₂	0	0
COOH Phenyl Phenyl—O-(CH ₂) ₂	PhenyH	PhenyHO-(CH ₂)	2-	CH	C-CH ₂ -	C-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	N	Z	1 ;
СООН Phenyl 3,4-Di-ОМе-Phe	3,4-Di-()Me-Phenyl-O-(CH₂)₂-	ᆼ	9 0-9	C-O-CH ₂ -CH ₂	Z	z	I

ž.	P.	R ³ , R ⁴	ВŞ	×	\	R ²	Z	Ø	>
H344	СООН	Phenyl	4-OMe-Phenyl-CH ₂ -	СН	Z	Ме	C-CH ₂ -OH	0	0
H345	СООН	Phenyl	4-OMe-Pheny⊢-CH₂-	CH	Z	Me	C-N(CH ₃) ₂	0	0
H346	СООН	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-O-(CH ₂) ₂ -	СН	C-Me	Ethyl	N	z	ı
H347	СООН	Phenyl	Ethyl	СН	Z	OMe	C-NH(CH ₃)	0	ı
H348	СООН	Phenyl	HO-CH ₂ -	Ν	C-Me	Me	Z	0	
H349	СООН	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	СН	C-Ethyl	OMe	2	N.	-
05E-1	НООО	Phenyl	Propyl	СН	N	Me	C-Me	z	J.
H351	НООО	Phenyl	Methyl	СН	N	Ethyl	C-Me	0	0
H352	СООН	Phenyl	Methyl	СН	Ν	OMe	C-Ethyl	0	0
H-353	СООН	Phenyl	3,4-Di-OMe-PhenyH(CH ₂) ₃ -	СН	Ν	Ме	C-OMe	Z	_
H354	СООН	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH ₂)3-	СН	Ν	ОМе	C-Me	Z	_
H355	СООН	Phenyl	4-OMe-Phenyl-CH ₂ -	СН	N	^д НЭ−О	O-CH ₂ -CH ₂ -C	0	0
H356	СООН	Phenyl	4-OMe-Phenyl-CH ₂ -	CH	Z	4	C-OMe	0	0
H357	нооэ	Phenyi	n-Butyl	CH	N	Me	C-Ethyl	Z	ı
H358	нооэ	Phenyl	Ethyl	СН	Z	Me	C-CH ₂ -OH	0	1
H359	HOOO	Phenyl	Ethyl	CH	Z	Me	C-N(CH ₃) ₂	0	1
09⊱⊣	нооэ	Phenyl	n-Hexyl	СН	Z	H3-0	0-CH ₂ -O-C	Z	_
H361	нооэ	4-Me-Phenyl	Ethyl	НО	Z	HO-SHO	CH2-CH2-C	z	1
H362	нооэ	Phenyl	Methyl	СН	Z	CH ₂ -Cl	CH ₂ -CH ₂ -O-C	0	0
H363	HOOO	Phenyl	Methyl	СН	Z	F	C-OMe	0	0
H364	нооэ	Phenyl	Ethyl	СН	N	CF ₃	C-N(CH ₃) ₂	Z	_
H365	нооэ	Phenyl	4-OMe-Phenyl-CH ₂ -	N	C-Me	Me	N	0	1
H366	НООО	Phenyl	4-OMe-Phenyl-CH ₂ -	CH	N	Me	C-Ethyl	0	0
H367	НООЭ	Phenyl	4-OMe-Phenyl-CH ₂ -	СН	N	CH ₂ -CH	CH2-CH2-CH2-C	0	0
H-368	НООО	Phenyl	3,4-Di-Me-Phenyl-CH ₂	Z	C-OMe	Me	N	0	1

R ³ , R ⁴ R ⁵		X	γ	R ²	Z	O	M
_	Ethyl	СН	N	HO- ^Z HO	CH2-CH2-CH2-C	0	
	Ethyl	공	z	OMe	C-Ethyl	0	,
_	4-Me-Phenyl-CH ₂ -	Z	C-CH2-CH2-CH2	JH2-CH2	Z	0	,
_	Methyl	z	C-Ethyl	Me	z	0	,
	Methyl	당	Z	н⊃⊸ ^г но	CH ₂ -CH ₂ -C	0	0
	Methyl	공	Z	^z HϽ - O	O-CH ₂ -CH ₂ -C	0	0
	Methyl	z	C-OMe	Н	z	0	
	4-i-Propyl-Phenyl-CH ₂ -	Z	0-2HD-0-0	0H2−0	Z	0	,
┍	4-OMe-Phenyl-CH ₂ -	CH	N	Ме	C-OMe	0	0
ו≒ו	4-OMe-Phenyl-CH ₂ -	ᆼ	Z	F	C-Me	0	0
ည	3,4,5-Tri-OMe-Phenyl-CH ₂ -	Z	10-0-0	C-O-CH ₂ -CH ₂	Z	0	,
Ethyl		ᆼ	Z	Me	C-Ethyl	0	Ī,
Ethyl		CH	N	но-о	O-CH2-O-C	0	1
Methyl	1/	СН	СН	Me	N	0	1
اسًا	3,4,5-Tri-OMe-Phenyl-CH ₂ -	СН	C-N(CH ₃) ₂	Me	N	0	ı
₽	Methyl	СН	N	Н	C-OMe	0	0
1	Methyl	СН	Z	но-о	0-CH ₂ -O-C	0	0
= '	Methyl	нэ	C-Me	Me	Z	0	,
	4-Me-Phenyl-CH ₂ -	НЭ	C-OMe	Me	Z	0	1
	4-OMe-Phenyl-CH ₂ -	НЭ	C-N(CH ₃) ₂	Me	N	0	0
	4-OMe-Phenyl-CH ₂ -	нэ	N	Me	C-Me	0	0
	2-OMe-Phenyl-CH ₂ -	НЭ	C-OMe	OMe	Z	0	1
ا عا	Ethyl	НЭ	Z	Me	C-OMe	0	ı
모	Ethyl	СН	Z	OMe	C-Me	0	
	4-Cl-Phenyl-CH ₂ -	Н	C-NH ₂	OMe	Z	0	

-394 COOH Phenyl Meethy CH C-Ethyl GF N O -385 COOH Phenyl Methyl CH N O	ž	R1	R ³ , R ⁴	R5	×	٨	R ²	Z	O	8
COOH Phenyl Methy CH N OMe C-Me O COOH Phenyl Methyl CH N Me C-Ethyl O COOH 4-OMe-Phenyl Methyl CH C-O-CH2-O N O COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-CH2- CH C-O-CH2-CH2 N O COOH Phenyl ChOMe-Phenyl-CH2- CH C-O-CH2-CH2 N O COOH Phenyl Ethyl CH C-MCH2-CH2 N O O COOH Phenyl Methyl CH C-CH2-CH2 N O O COOH Phenyl Methyl CH C-CH2-CH2-CH2 N O	1394	COOH		Methyl		C-Ethyl	CF3	N	0	
COOH Phenyl Methy CH N Me C-Ethyl O COOH 4-OMe-Phenyl Methyl CH C-O-CH2-OP N O O COOH Phenyl 34-DI-CP-Phenyl-CH2- CH C-O-CH2-CH2 N O O COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-CH2- CH C-O-CH2-CH2 N O O COOH Phenyl Ethyl CH C-CH2-CH2 N O O COOH Phenyl Ethyl CH C-CH2-CH2 N O O COOH Phenyl Ethyl CH C-CH2-CH2 N O O COOH Phenyl Ethyl CH C-MCH3/2 Me O O COOH Phenyl Methyl CH C-MCH3/2 N O O COOH Phenyl Methyl CH C-CH2-CH2-CH2 N O O COOH Phenyl Methyl	7395	H000		Methyl		Z	OMe	C-Me	0	0
COOH 4-OMe-Phenyl Methyl CH C-OMe H N O COOH Phenyl 34-Di-Ch-Phenyl-CH2- CH C-O-CH2-CH2 N O COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-CH2- CH C-O-CH2-CH2 N O COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-CH2- CH C-CH2-OH N O COOH Phenyl Cyclopentyl-CH2- CH C-CH2-CH2-CH2 N O COOH Phenyl Ethyl CH C-CH2-CH2-CH2 N O COOH Phenyl Ethyl CH C-CH2-CH2-CH2 N O COOH Phenyl Ethyl CH C-CH2-CH2-CH2 N O COOH Phenyl 4-CH-Phenyl-CH2- CH C-CH2-CH2-CH2 N O COOH Phenyl 4-CH-Phenyl-CH2- CH C-CH2-CH2-CH2 N O COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-CH2- CH C-CH2-CH2-CH2 N O	F396	HOOO		Methyl		Z	Me	C-Ethyl	0	0
COOH Phenyl 3.4-Di-Cl-Phenyl-CH2- CH C-O-CH2-CH2- N O COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-CH2- CH C-O-CH2-CH2- N O O COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-CH2- CH C-O-CH2-CH2- N O O COOH Phenyl Cyclopentyl-CH2- CH C-O-CH2-CH2- N O O COOH Phenyl Ethyl CH C-O-CH2-CH2- N O O COOH Phenyl Ethyl CH C-O-CH2-CH2- N O O COOH Phenyl Ethyl CH C-ME C-Me O O O COOH Phenyl Methyl CH C-ME C-Me O </td <td>H397</td> <td>COOH</td> <td>4-OMe-Phenyl</td> <td>Methyl</td> <td></td> <td> </td> <td>Н</td> <td>N</td> <td>0</td> <td></td>	H397	COOH	4-OMe-Phenyl	Methyl			Н	N	0	
COOH Pheny 4-OMe-PhenyL-CH2- CH C-O-CH2-CH2 N O C COOH Pheny 4-OMe-PhenyL-CH2- CH C-O-CH2-CH2 N O O COOH Pheny 4-OMe-PhenyL-CH2- CH C-O-CH2-CH2 N O O COOH Pheny CyclopentyL-CH2- CH C-O-CH2-CH2 N O O COOH Pheny Ethy CH C-MCH2- N O O COOH Pheny Ethy CH C-MCH2-CH2- N O O COOH Pheny Ethy CH C-MCH2-CH2- N O O COOH Pheny A-CHPenyL-CH2- CH C-CH2-CH2-CH2- N O O COOH Pheny A-CHPenyL-CH2- CH C-CH2-CH2-CH2- N O O COOH Pheny A-CHPenyL-CH2- CH C-CH2-CH2-CH2- N O O COOH	F398	COOH	Phenyl		СН	3-0-3	H2-0	Z	0	
COOH Phenyl 4–OMe-Phenyl-CH2- CH C-CH2-CH2 N O C COOH Phenyl Cyclopentyl-CH2- CH C-O-CH2-CH2 N O O COOH Phenyl Ethyl CH C-Me Me C-Me O O COOH Phenyl Ethyl CH C-Me Me O O O COOH Phenyl Methyl CH C-Me Me O	H399	COOH	Phenyl		CH	10-0-0	12-CH2	N	0	0
COOH Phenyl Cyclopentyl-CH2- CH C-O-CH2-CH2 N O O COOH Phenyl Ethyl CH C-N(CH3)2 Me N O O COOH Phenyl Ethyl CH N Me C-Me O O COOH Phenyl A-F-Phenyl-CH2- CH N Me C-Me O O COOH Phenyl A-F-Phenyl-CH2- CH N Me C-OMe O O COOH Phenyl Methyl CH C-CH2-CH2-CH2 N O O COOH Phenyl Methyl CH C-CH2-CH2 N O O COOH Phenyl A-OMe-Phenyl-CH2- CH C-CH2-CH2 N O O COOH Phenyl A-OMe-Phenyl-CH2- CH C-CH2-CH2 N O O O COOH Phenyl Ethyl CH C-CH2-CH2-CH2- N O	S	HOOO	Phenyl		ᆼ		Me	N	0	0
COOH Phenyl Ethyl CH C-N(CH ₃)2 Me N O O COOH Phenyl Ethyl CH N Me C-Me O O COOH Phenyl Methyl CH C-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ N O O COOH Phenyl Methyl CH N Me C-OMe O O COOH Phenyl Methyl CH N C-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ N O O COOH Phenyl Methyl CH C-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ N O O COOH Phenyl A-Ch-Phenyl-CH ₂ - CH C-CH ₂ -CH ₂ N O O COOH Phenyl A-OMe-Phenyl-CH ₂ - CH C-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ N O O COOH Phenyl A-OMe-Phenyl-CH ₂ - CH C-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ N O O COOH Phenyl A-OMe-Phenyl-CH ₂ - CH C-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ </td <td>1 1 1 1</td> <td>H000</td> <td>Phenyl</td> <td>Cyclopentyl-CH₂-</td> <td>공</td> <td>50-5</td> <td>1₂-CH₂</td> <td>Z</td> <td>0</td> <td>ı</td>	1 1 1 1	H000	Phenyl	Cyclopentyl-CH ₂ -	공	50-5	1 ₂ -CH ₂	Z	0	ı
COOH Phenyl Ethyl CH N Me C—Me O COOH 4-OMe-Phenyl Methyl CH C-Me F N O COOH Phenyl 4-F-Phenyl-CH ₂ CH N Me O O COOH Phenyl Methyl CH N Me C-OMe O O COOH Phenyl Methyl CH C-Ethyl F N O O COOH Phenyl Methyl CH C-CH ₂ -OH Me N O O COOH Phenyl Methyl CH C-CH ₂ -OH Me N O O COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-CH ₂ - CH C-CH ₂ -OH Me N O O COOH Phenyl Phenyl CH ₂ - CH C-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ N O O O O O O O O O O O	1402	H000	Phenyl		동		Me	Z	0	1
COOH 4-OMe-Phenyl Methyl CH C-Me F N O O COOH Phenyl 4-F-Phenyl-CH2- CH N Me C-OMe O O COOH Phenyl Methyl CH C-Ethyl F C-OMe O O COOH Phenyl Methyl CH C-CH2-OH Me O O COOH Phenyl Methyl CH C-CH2-OH Me O O COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-CH2- CH C-CH2-OH Me O O COOH Phenyl Phenyl-O-CH2- CH C-CH2-CH2- N O O COOH Phenyl Ethyl CH C-CH2-CH2-CH2- N O O COOH Phenyl Ethyl CH C-CH2-CH2-CH2- N O O COOH Phenyl Ethyl CH C-CH2-CH2-CH2- N O O	1403	H000	Phenyl	Ethyl	но	z	Me	C-Me	0	1
COOH Phenyl 4-F-Phenyl-CH₂- CH C-CH₂-CH₂-CH₂- N O COOH Phenyl Methyl CH N OMe C-OMe O O COOH Phenyl Methyl CH N OMe C-OMe O O COOH Phenyl Methyl CH C-CH₂-OH Me N O O COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-CH₂- CH C-CH₂-OH Me N O O COOH Phenyl Ethyl CH C-CH₂-CH₂-CH₂- N O O COOH Phenyl Ethyl CH C-CH₂-OH Me N O	1 04	НООО	4-OMe-Phenyl	Methyl	СН		F	Z	0	1
COOH Phenyl Methyl CH N Me C-OMe O COOH Phenyl Methyl CH N OMe C-OMe O COOH Phenyl 4-CI-Phenyl-CH2- CH C-Ethyl F N O COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-CH2- CH C-CH2-OH Me N O COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-CH2- CH C-CH2-CH2-CH2- N O COOH Phenyl Ethyl CH C-CH2-OH N O <t< td=""><td>1405</td><td>H000</td><td>Phenyl</td><td></td><td>_당</td><td>C-CH₂-C</td><td>CH₂-CH₂</td><td>Z</td><td>0</td><td>_</td></t<>	1405	H000	Phenyl		_당	C-CH ₂ -C	CH ₂ -CH ₂	Z	0	_
COOH Phenyl Methyl CH N OMe C-OMe O COOH Phenyl 4-CI-Phenyl-CH2- CH C-Ethyl F N O O COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-CH2- CH C-CH2-OH Me N O O COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-CH2- CH C-CH2-CH2-CH2- N O O COOH Phenyl Ethyl CH2- C-CH2-CH2-CH2- N O O COOH Phenyl Ethyl CH C-CH2-CH2-CH2- N O O COOH Phenyl Ethyl CH C-CH2-CH2-CH2- N O O COOH Phenyl Ethyl CH C-CH2-OH Me N O COOH Phenyl Bethyl CH C-CH2-OH N O O COOH Phenyl Bethyl CH C-CH2-OH N O O COOH	1406	H000	Phenyl	Methyl	Ю	Z	Me	C-OMe	0	0
COOH Phenyl 4-CI-Phenyl-CH2- CH C-Ethyl F N O COOM Phenyl 4-OMe-Phenyl-CH2- CH C-CH2-OH Me N O COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-CH2- CH C-CH2-CH2-CH2 N O COOH Phenyl Ethyl CH C-CH2-CH2-CH2 N O COOH Phenyl Bethyl CH C-CH2-CH2-CH2 N O COOH Phenyl Bethyl CH CH C-CH2-OH N O	1407	HO00	Phenyl	Methyl	СН	N	OMe	C-OMe	0	0
COOMe Phenyl Methyl CH C-CH2-OH Me N O COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-CH2- CH C-CH2-CH2-CH2 N O COOH Phenyl Phenyl-O-CH2- CH C-N(CH3)2 Me N O COOH Phenyl Ethyl CH C-CH2-CH2-CH2- N O O COOH Phenyl Ethyl CH C-CH2-CH2-CH2-CH2- N O O COOH Phenyl Methyl CH C-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2- N O O COOH Phenyl Wethyl CH C-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-CH	1408	C00H	Phenyi		СН	C-Ethyl	4	Z	0	ı
COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-CH₂- CH C-OMe Me N O COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-CH₂- CH C-CH₂-CH₂-CH₂ N O COOH Phenyl Ethyl CH C-CH₂-CH₂-CH₂ N O COOH Phenyl Methyl CH C-NH(CH₃) OMe CH O COOH 4-OMe-Phenyl Methyl CH N Me CH O COOH 4-OMe-Phenyl Methyl CH N OMe CH O COOH 4-OMe-Phenyl Methyl CH N OMe CH O COOH Phenyl Methyl CH N OMe CH <t< td=""><td>1409</td><td>COOMe</td><td>Phenyl</td><td>Methyl</td><td>ᆼ</td><td>C-CH₂-OH</td><td>Me</td><td>Z</td><td>0</td><td>ı</td></t<>	1409	COOMe	Phenyl	Methyl	ᆼ	C-CH ₂ -OH	Me	Z	0	ı
COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-CH₂- CH C-CH₂-CH₂-CH₂- N O COOH Phenyl Ethyl CH C-CH₂-CH₂-CH₂- N O COOH Phenyl Ethyl CH C-CH₂-OH Me N O COOH Phenyl Ethyl CH C-CH₂-OH Me N O COOH Phenyl Methyl CH N Me CH O CH	1 1 10	C00H	Phenyl		ᆼ	C-OMe	Me	Z	Ó	0
COOH Phenyl Phenyl-O-CH2- CH C-N(CH3)2 Me N O COOH Phenyl Ethyl CH C-CH2-CH2-CH2 N O COOH Phenyl Ethyl CH C-CH2-CH2-CH2 N O COOH Phenyl Ethyl CH C-CH2-CH2-CH2 N O COOH Phenyl Methyl CH N Me CH O COOH Phenyl Methyl CH N OMe CH O COOH Phenyl Methyl CH N O CH O COOH Phenyl Methyl CH N O CH O <	12 = 1	COOH	Phenyl) - ²Hጋ)	CH ₂ -CH ₂	N	0	0
COOH Phenyl Ethyl CH C-CH2-CH2-CH2 N O COOH Phenyl Ethyl CH C-CH2-OH Me N O COOH Phenyl A-DMe-Phenyl Methyl CH N Me CH O COOH Phenyl Methyl CH N OMe CH O COOH Phenyl Methyl CH N Me CH O COOH Phenyl Methyl CH N Me CH O	H412	H000	Phenyl	Phenyl-O-CH ₂ -		C-N(CH ₃) ₂	Me	Z	0	
COOH Phenyl Ethyl CH C-CH ₂ -OH Me N O COOH 4-OMe-Phenyl Methyl CH N Me CH O COOH Phenyl Methyl CH N OMe CH O COOH Phenyl Methyl CH N OMe CH O COOH Phenyl Methyl CH N Me C-Me O	L 413	COOH	Phenyl	Ethyl) - 2HO-O	CH ₂ -CH ₂	Z	0	1
COÖH Phenyl 4-Br-PhenyL-CH2- CH C-NH(CH3) OMe N O COOH 4-OMe-Phenyl Methyl CH N OMe CH O COOH Phenyl Methyl CH N Me C-Me O COOH Phenyl Methyl CH N Me C-Me O	<u>1</u>	COOH	Phenyl	Ethyl	СН	HO-2HO-O	Me	Z	0	-
COOH 4-OMe-Phenyl Methyl CH N Me CH O COOH Phenyl Methyl CH N OMe CH O COOH Phenyl Methyl CH N Me C-Me O	1415	COOH	Phenyl		CH	C-NH(CH3)	OMe	Z	0	ı
COOH Phenyl Methyl CH N OMe CH O COOH Phenyl Methyl CH N Me C-Me O	H416	H000	4-OMe-Phenyl	Methyl	СН	Z	Me	СН	0	١
COOH Phenyi Methyi CH N Me C-Me O	15/2	H000	Phenyl	Methyl	СН	N	OMe	CH	0	0
	1418	СООН	Phenyl	Methyl	СН	Z	Me	C-Me	0	0

H419 COOH Pheny Methy CH N CFAME C-Me H420 COOH Pheny 4-OMB-PhenyL-CH2- CH N Me C-OMB H421 COOH Pheny 4-OMB-PhenyL-CH2- CH C-Me Me N H422 COOH Pheny 4-OMB-PhenyL-CH2- CH N Me C-Me H422 COOH Pheny 4-OMB-PhenyL-CH2- CH N Me C-Me H423 COOH Pheny 3-CI-PhenyL-CH2- CH N Me C-Me H424 COOH Pheny 3-CI-PhenyL-CH2- CH N Me C-CO-CH2-CH2- N H425 COOH Pheny Methy CH C-Me Me C-CO-CH2-CH2- N H436 COOH Pheny Methy CH C-Me Me C-CC-CH2-CH2- N H431 COOH Pheny Methy CH C-Me C-CH-CH2-CH2- <th>Ŋ.</th> <th>P.</th> <th>R3, R4</th> <th>ЯS</th> <th>×</th> <th>¥</th> <th>R²</th> <th>2</th> <th>O</th> <th>3</th>	Ŋ.	P.	R3, R4	ЯS	×	¥	R ²	2	O	3
COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-CH2- CH N Me I COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-CH2- CH C-MH(CH3) Me I COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-CH2- CH N OMe I COOH Phenyl 3-4-Dioxomethylenphenyl-CH2- CH N C-O-CH2-CH2- I COOH Phenyl Ethyl CH N C-O-CH2-CH2- I COOH Phenyl Ethyl CH N Me I COOH Phenyl Methyl CH N Me O-CH2-CH2- COOH Phenyl Methyl CH N Me O-CH2-CH2- COOH Phenyl Methyl CH N N C-C-CH2-CH2- COOH Phenyl Methyl CH N C-C-CH2-CH2- I COOH Phenyl Methyl CH N C-C-CH2-CH2- I COOH Phenyl Methyl <td>6</td> <td>СООН</td> <td>Phenyl</td> <td>Methyl</td> <td>СН</td> <td>N</td> <td>CF₃</td> <td>C-Me</td> <td>0</td> <td></td>	6	СООН	Phenyl	Methyl	СН	N	CF ₃	C-Me	0	
COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-CH2- CH C-MH (CH3) Me I COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-CH2- CH C-Me Me I COOH Phenyl 3-4-Dioxomethylenphenyl-CH2- CH N OMe I COOH Phenyl Ethyl CH N Me I COOH Phenyl Ethyl CH N Me I COOH Phenyl Bethyl CH N Me O-CH2-CH2- COOH Phenyl Bethyl CH N Me O-CH2-CH2- COOH Phenyl Methyl CH N Me O-CH2-CH2- COOH Phenyl Methyl CH N C-Me N C-C-CH2-CH2- COOH Phenyl Methyl CH N C-C-CH2-CH2- N COOH Phenyl Methyl CH N C-C-C-C-C-C-C-C-C-C-C-C-C-C-C-C-C-C-C-	120	СООН	Phenyl	1 -	Ю	N	Me	C-OMe	0	
COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-CH2- CH C-Me Me COOH Phenyl 3,4-Dioxomethylenphenyl-CH2- CH N OMe COOH Phenyl Ethyl CH C-Me F I COOH Phenyl Ethyl CH N Me Me COOH Phenyl Methyl CH N Me Me COOH Phenyl Methyl CH N Me CH2-CH2 COOH Phenyl Methyl CH N CH2-CH2 CH2-CH2 COOH Phenyl Methyl CH N CH2-CH2 CH2-CH2 COOH Phenyl Methyl CH N CH2-CH2 CH2-CH2-CH2 COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-CH2- N C-Me Ethyl CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-		СООН	Phenyl		НЭ	C-NH(CH ₃)	Me	Z	0	0
COOH Phenyl 3.4-Dioxometrylenphenyl-CH2- CH N OMe COOH Phenyl Ethyl CH C-O-CH2-CH2 I COOH Phenyl Ethyl CH C-O-CH2-CH2 I COOH Phenyl 3-CI-Phenyl-CH2- CH N Me COOH Phenyl Methyl CH N Me COOH Phenyl Methyl CH N Me COOH Phenyl Methyl CH N CH2-CH2- COOH Phenyl Methyl CH N CH2-CH2- COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-CH2- CH N CH2-CH2- COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-CH2- CH N CH2-CH2- COOH Phenyl Ethyl CH C-OMe H COOH Phenyl Ethyl CH C-OMe H COOH Phenyl Ethyl CH C-OMe H <t< td=""><td></td><td>СООН</td><td>Phenyl</td><td></td><td>CH</td><td>C-Me</td><td>Me</td><td>Z</td><td>0</td><td>0</td></t<>		СООН	Phenyl		CH	C-Me	Me	Z	0	0
COOH Phenyl Ethyl CH C-O-CH2-CH2 I COOH Phenyl Ethyl CH C-Me F I COOH Phenyl 3-CI-Phenyl-CH2- CH N Mee I COOH Phenyl Methyl CH N Mee I COOH Phenyl Methyl CH N C-MI(CH3) OMe I COOH Phenyl Methyl CH N C-MI(CH3) OMe I COOH Phenyl Methyl CH N C-MI(CH2) N CH2-CH2 COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-CH2- N C-Me Ethyl O-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2		COOH	Phenyl	3,4-Dioxomethylenphenyl-CH ₂ -	НО	Z	OMe	C-Me	0	ı
COOH Phenyl Ethyl CH C-Me F I COOH Phenyl 3-CI-Phenyl-CH2- CH N Me I COOH Phenyl Methyl CH N Me I COOH Phenyl Methyl CH N Me I COOH Phenyl Methyl CH N CH2-CH2- I COOH Phenyl Methyl CH N CH2-CH2- I COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-CH2- N C-Me Ethyl I COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-CH2- N C-C-CH2- I COOH Phenyl Ethyl CH-C-M N C-C-CH2- COOH Phenyl Ethyl CH C-C-Me H COOH Phenyl Ethyl C-C-Me H C-C-CH2-O COOH Phenyl Ethyl CH C-C-Me H C-C-CH2-OH COOH </td <td>_</td> <td>HOOD</td> <td>Phenyl</td> <td>Ethyl</td> <td>Ю</td> <td>10-0-0</td> <td>42-CH2</td> <td>Z</td> <td>0</td> <td>ı</td>	_	HOOD	Phenyl	Ethyl	Ю	10-0-0	42-CH2	Z	0	ı
COOH Phenyl 3-CI-Phenyl-CH₂- CH N Me G COOH Phenyl Methyl CH N Me N COOH Phenyl Methyl CH C-NH(CH₂) OMe N COOH Phenyl Methyl CH N C-NH(CH₂) OMe N COOH Phenyl Methyl CH N C-NH(CH₂) OMe N COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-CH₂- N C-Me Ethyl O-CH₂-Ch₂- COOH Phenyl Ethyl CH CH C-Me N C-CH₂-Ch₂- COOH Phenyl Ethyl CH CH CH CH CH CH COOH Phenyl St-Di-OMe-Phenyl-CH₂- CH CH CH₂-CH Me CH₂-CH CH CH₂-CH Me CH₂-CH CH CH₂-CH CH	-	COOH	Phenyl	Ethyl	ᆼ	C-Me	4 .	z	0	Ī ,
COOH Phenyl Methyl CH N Me I COOH Phenyl Methyl CH N Me I COOH Phenyl Methyl CH N Me I COOH 4-Me-Phenyl Methyl CH N C-Me CH COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-CH2- CH N C-Me C-Me COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-CH2- CH N C-CH2-Ch2-Ch2-Ch2-Ch2-Ch2-Ch2-Ch2-Ch2-Ch2-Ch	\vdash	C00H	Phenyl		ᆼ	Z	Me	C-Ethyl	0	
COOH Phenyi Methyl CH C-NH(CH ₃) OMe COOH Phenyl Methyl CH N Meth COOH 4-OMe-Phenyl CH N CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH N COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-CH ₂ - N C-Me CH ₂ -CH COOH Phenyl 2-Cl-Phenyl-CH ₂ - CH N C-CH ₂ -O COOH Phenyl Ethyl CH C-Gh Me COOH Phenyl Ethyl CH C-Ch Me COOH Phenyl Ethyl CH C-Ch Me COOH Phenyl Methyl CH C-Ch ₂ -OH Me COOH Phenyl CHOR-Phenyl-CH ₂ - CH CH CH		COOH	Phenyl	Methyl	ᆼ	N	Me	C-OCF ₃	0	
COOH Phenyl Methyl CH N Methyl COOH 4-Me-Phenyl Methyl CH N CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-	128	СООН	Phenyl	Methyl	HO	C-NH(CH3)	OMe	Z	0	0
COOH 4-OMe-Phenyl Methyl CH N O-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2	129	COOH	Phenyl	Methyl	CH	N	Me	СН	0	0
COOH 4-Me-Phenyl Methyl CH2-CH2- COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-CH2- N C-Me Ethyl COOH Phenyl 2-Ci-Phenyl-CH2- CH N C-O-CH2-O COOH Phenyl Ethyl CH C-Ethyl Me COOH Phenyl Ethyl CH C-Ethyl Me COOH Phenyl Ethyl CH C-OMe H COOH Phenyl 3,5-Di-OMe-Phenyl-CH2- CH N CH2-CH COOH Phenyl Methyl CH N CH2-CH COOH Phenyl Methyl CH N Me COOH Phenyl 2-Br-Phenyl-CH2- CH N Me COOH Phenyl A-	130	COOH	4-OMe-Phenyl	Methyl	СН	N	0-CH ₂	20-c	0	1
COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-CH₂- N C-Me Ethyl COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-CH₂- N C-O-CH₂-O COOH Phenyl Ethyl CH C-Ethyl Me COOH Phenyl Ethyl CH C-OMe H COOH Phenyl Ethyl CH C-OMe H COOH Phenyl 3-OMe-Phenyl-CH₂- CH N CH₂-CH COOH Phenyl Methyl CH N Me COOH Phenyl CHOR-Phenyl-CH₂- CH N Me COOH Phenyl CHOR-Phenyl-CH₂- CH N Me COOH Phenyl		HO00	4-Me-Phenyl	Methyl	CH	N	CH ₂ -CH ₂	2-CH2-C	0	1
COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-CH₂- N C-O-CH₂-O COOH Phenyl 2-CI-Phenyl-CH₂- CH N O-CH₂-O COOH Phenyl Ethyl CH C-Ethyl Me COOH Phenyl 3-OMe-Phenyl-CH₂- CH N CH₂-CH COOH Phenyl Methyl CH N Me COOH Phenyl Methyl CH C-CH₂-OH Me COOH Phenyl Methyl CH C-CH₂-OH Me COOH Phenyl Methyl CH C-CH₂-OH Me COOH Phenyl Methyl CH N Me COOH Phenyl A-OMe-Phenyl-CH₂- CH N Me COOH Phenyl A-OMe-Phenyl-CH₂- CH N OMe COOH Phenyl A-OMe-Phenyl-CH₂- N C-OMe Me COOH Phenyl A-OMe-Phenyl-CH₂- N CH OMe	432	COOH	Phenyl		Z	C-Me	Ethyl	N	0	0
COÖH Phenyl 2-Ci-Phenyl-CH₂- CH N O-CH₂- COOH Phenyl Ethyl CH C-Ethyl Me COOH Phenyl Ethyl CH C-OMe H COOH Phenyl 3-OMe-Phenyl-CH₂- CH N CH₂-CH COOH Phenyl Methyl CH C-CH₂-OH Me COOH Phenyl Methyl CH C-N(CH₃)² Me COOH Phenyl Methyl CH N Me COOH Phenyl Methyl CH N Me COOH Phenyl A-OMe-Phenyl-CH₂- CH N Me COOH Phenyl A-OMe-Phenyl-CH₂- CH N OMe COOH Phenyl A-OMe-Phenyl-CH₂- CH N OMe COOH Phenyl A-OMe-Phenyl-CH₂- N CH OMe COOH Phenyl A-OMe-Phenyl-CH₂- CH OMe OMe	433	COOH	Phenyl		Z	ᡝᡐ᠑	CH ₂ -O	N	0	0
COOH Phenyl Ethyl C-Ethyl Me COOH Phenyl Ethyl C-OMe H COOH Phenyl 3-OMe-Phenyl-CH2- CH N CH2-CH COOH Phenyl Methyl CH C-CH2-OH Me COOH Phenyl Methyl CH C-N(CH3)2 Me COOH 4-OMe-Phenyl CH2-CH2- CH N Me COOH Phenyl Methyl CH C-N(CH3)2 Me COOH Phenyl A-OMe-Phenyl-CH2- CH N OMe COOH Phenyl A-OMe-Phenyl-CH2- CH N C-OMe COOH Phenyl A-OMe-Phenyl-CH2- CH N C-OMe	434	COOH	Phenyl	2-CI-Phenyl-CH ₂ -	당	Z	O-CH ₂	-CH ₂ -C	0	1
COOH Phenyl Ethyl CH C-OMe H COOH Phenyl 3-OMe-Phenyl-CH ₂ - CH N CH ₂ -CH COOH Phenyl Methyl CH C-CH ₂ -OH Me COOH Phenyl Methyl CH C-N(CH ₃) ₂ Me COOH 4-OMe-Phenyl CH N Me COOH Phenyl 2-Br-Phenyl-CH ₂ - CH N OMe COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-CH ₂ - N C-OMe Me	435	HOOO	Phenyl	Ethyl	Ж	C-Ethyl	Me	Z	0	ı
COOH Phenyl 3-OMe-Phenyl-CH2- CH N CH2-CH COOH Phenyl Methyl CH C-CH2-OH Me COOH Phenyl Methyl CH C-N(CH3)2 Me COOH 4-OMe-Phenyl Methyl CH N OMe COOH Phenyl 2-Br-Phenyl-CH2- CH N OMe COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-CH2- N C-OMe Me	436	НООЭ	Phenyl	Ethyl	공	C-OMe	エ	Z	0	1
COOH Phenyl 3,5-Di-OMe-Phenyl-CH ₂ - CH N F COOH Phenyl Methyl CH C-CH ₂ -OH Me COOH 4-OMe-Phenyl Methyl CH N Me COOH Phenyl 2-Br-Phenyl-CH ₂ - CH N OMe COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-CH ₂ - N C-OMe Me	437	нооэ	Phenyl		СН	Z	CH ₂ -Cl	H ₂ -O-C	0	1
COOH Phenyl Methyl CH C-CH2-OH Me COOH 4-OMe-Phenyl Methyl CH N Me COOH Phenyl 2-Br-Phenyl-CH2- CH N OMe COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-CH2- N C-OMe Me	438	нооэ	Phenyl	\sim	СН	Z	±	C-OMe	0	ı
COOH Phenyl Methyl CH C-N(CH ₃) ₂ Me COOH 4-OMe-Phenyl Methyl CH N Me COOH Phenyl 2-Br-Phenyl-CH ₂ - CH N OMe COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-CH ₂ - N C-OMe Me	439	нооэ	Phenyl	Methyl	СН	C-CH ₂ -OH	Me	Z	0	0
COOH 4-OMe-Phenyl Methyl CH N Me COOH Phenyl 2-Br-Phenyl-CH ₂ - CH N OMe COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-CH ₂ - N C-OMe Me	440	нооэ	Phenyl	Methyl	СН	C-N(CH ₃) ₂	Ме	Z	0	0
COOH Phenyl 2-Br-Phenyl-CH ₂ - CH N OMe COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-CH ₂ - N C-OMe Me	441	HOOO	4-OMe-Phenyl	Methyl	ᆼ	Z	Ме	C-NH(CH ₃)	0	1
COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-CH ₂ - N C-OMe Me	442	H000	Phenyl	2-Br-Phenyl-CH ₂ -	띥	Z	OMe	C-Ethyl	0	ı
	443	НООО	Phenyl		Z	C-OMe	Me	Z	0	0

-		100							
Ž.	È	H ² , H ⁴	Ro	×	λ	R ²	7	c	
14 44	HO00	Phenyl	4-OMe-Phenyl-CH ₂ -	z	CEST	C-CH-CH-CH	Z	, c	: c
1445	H000	Phenyl	2-CI-Phenyl-CH2-	공	Z	Me	10 H.C.		T
1-446	H000	Phenyl	Ethyl	공	C-OMe	Ma			
1-447	COOH	Phenyl	Ethyl	공	FN-C	OMe	2 2		,
1-448	СООН	Phenyl	4-i-Propyl-Phenyl-CH2-	동	Z Z	Que V	N/CH-)		
H-449	C00H	4-OMe-Phenyl	Methyl	동	2	OMe	C NH/CH.)		
14 50	СООН	Phenyl	Methyl	동	C-Me	Ethyl	N (C13)		
1451	СООН	Phenyl	Methyl	공	Q-Ethy!	OMe	Z		
1452	Tetrazol	Phenyl	Ethyl	Z	C-Me	Me	Z		
L453	H000	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH ₂) ₂	z	C-OMe	Me	2		T
1454	СООН	Phenyl	4-OMe-Phenyl-(CH ₂) ₂ -	동	z	Me	CLN(CH2)2		
L 455	COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl-CH ₂ -	Z	C-Me	Me	N (5/2)2		
7456	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH ₂) ₂ -	2		CHO-H-CH-	. 2		J
1457	COOH	Phenyl	Ethyl	: 2	71000	2 10 2 112	2 3		
252	בטכי	Dhanyl		5 6	C_1V(C_13)2	Me	2	0	1
		ביופוואו		H5	C-Me	Me	Z	0	,
R T	HOO3	Phenyl		z	C-Ethyl	Me	Z	0	
1980	COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl-(CH ₂) ₃ -	ᆼ	C-N(CH ₃),	Me	Z	c	T
1991	H000	Phenyl	Methyl	ᆼ	9	CO-CHO-CHO	z)	T
L 462	C00H	Phenyl	Methyl	동	C-OMe	3 4	2)	
1463	000	Phenyl	3-CI-Phenyl-(CH ₂) ₂ -	F)	C-We	Me	2) c	,
H464	H000	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH2)3-	F	C-OMe	Me	2		,
7465	H000	Phenyl	4-OMe-Phenyl-(CH ₂) ₂ -	공	Z	ш			
766	H000	Phenyl	4-OMe-Phenyl-(CHs)	J	2				
1467	COH	Phanyl		5 5	2 0	alai	10-12-0H	5	
750		Dheard	5,4-01-0ivie-1 liellyr-(CH2)3-	5	S-NF2	ОМе	N	0	1
9		riieriyi	Etnyl	Z	C-CH ₂ -C	2-CH2-CH2-CH2	Z	0	

Pheny	R ³ , R ⁴	В5	×	Y	R ²	2	0	≥
		Ethyl	Z	C-Ethyl	Me	Z	0	
Phenyl		4-Me-PhenyH(CH ₂) ₃	СН	C-Ethyl	Me	z		\Box
Phenyl		4-OH-Phenyl-(CH ₂) ₃	НО	C-OMe	Ŧ	z		
Phenyl		Methyl	СН	C-OMe	Н	z		
Phenyl		Methyl	CH	0-CH2-O-CH2-O	H2-0	Z		\overline{a}
Phenyl		4-OH-Phenyl-(CH ₂) ₂	СН	C-O-CH ₂ -CH ₂	1 ₂ -CH ₂	Z		\prod
Phenyl		3,4-Dioxomethylenphenyl-(CH ₂) ₂ -	CH	C-Me	ட	Z		
Pheny		4-OMe-Phenyl-(CH ₂) ₂ -	K)	Z	CH ₂ -CH	CH2-CH2-C	0	
Phenyl		4-OMe-Pheny⊢(CH ₂) ₂ -	ᆼ	Z	ZHO-O	O-CH2-CH2-C	0	0
Phenyl		4-Me-PhenyH(CH ₂) ₂	СН	C-CH ₂ -C	C-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	Z	0	
Pheny		Ethyl	Z	C-Me	Me	z		
Phenyl		Ethyl	Z	C-OMe	Me	Z	0	
Phe	Phenyl	2-CL-PhenyH(CH ₂) ₂ -	CH	C-CH ₂ -OH	Me	Z	0	
Ph	Phenyl	3,5-Di-OMe-Phenyl-(CH ₂)2-	ᆼ	C-N(CH ₃) ₂	Ме	Z		
Ę		Methyl	공	C-Me	OMe	Z		\circ
I E		Methyl	ᆼ	C-Ethyl	Me	Z	0	\circ
F		HO-CH2-CH2-	ᆼ	z	Me	C-Me	0	
F	Phenyl	HO-CH2-CH2-	ᆼ	z	Me	C-OMe	0	
COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl-(CH ₂) ₂ -	ᆼ	z	Ŧ	C-Me	0	0
COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl-(CH ₂) ₂ -	용	Z	Me	C-Ethyl	0	0
T	Phenyl	HO-CH2-CH2-	ᆼ	Z	OMe	O-Me	0	,
Π	Phenyl	Methyl	ᆼ	Z	Ме	C-N(CH ₃) ₂	<u> </u>	1
COOH Ph	Phenyl	Methyl	႘	Z	OMe	C-NH(CH ₃)	0	1
COOH Ph	Phenyi	Ethyl	СН	Z	CF ₃	C-Ethyl		1
COOH 4	4-OMe-Phenvi	Ethvi	ᆼ	Z	Ö	0-CH2-O-C	<u></u>	1

ž	Н	R3, R4	R5	×	Å	R ²	2	O	8
H494	COOH	Phenyl	Methyl	ᆼ	C-OMe	Me	z	0	0
H495	H000	Phenyl	Methyl	ᆼ	C-OMe	ОМе	z	0	6
1496	H000	Phenyl	4-Br-Phenyl-(CH ₂) ₂ -	СН	Z	CH2-CH2-CH2-C	CH ₂ -C	0	
1497	C00H	Phenyl	4-OH-PhenyH(CH ₂) ₂ -	СН	Z	ОМе	C-Ethyl	0	
1498	H000	Phenyl	4-OMe-Phenyl-(CH ₂) ₂ -	HO.	z	Me	C-Me	0	0
F-499	нооэ	Phenyl	4-OMe-Phenyl-(CH ₂) ₂ -	ᆼ	z	Me	C-OMe	0	6
H-500	HOOO	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH ₂) ₃ -	ᆼ	z	Me	C-CH2-OH	0	,
H-501	НООО	Phenyl	Methyl	CH	z	OMe	C-Ethyl	0	,
H-502	C00H	Phenyl	Methyl	СН	Z	Me	C-CH ₂ -OH	0	,
H-503	COOHI	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH ₂)3-	НО	Z	Me	C-N(CH ₃) ₂	0	
1-504	H000	Phenyl	Propyl	CH	Z	OMe	C-NH(CH ₃)	0	
H-505	C00H	Phenyl	Methyl	CH	СН	OMe	z	0	0
H-506	H000	Phenyl	Methyl	СН	C-Me	Me	z	0	0
H-507	H000	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	Z	C-Me	Me	z	0	,
1-508	HO05	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	Z	C-OMe	Me	z	0	,
H-509	HO05	Phenyl	4-OMe-Phenyl-(CH ₂) ₂ -	СН	C-CH ₂ -OH	Me	z	0	0
1530	HO05	Phenyl	4-OMe-Phenyl-(CH ₂) ₂ -	당	C-N(CH ₃) ₂	Me	z	0	0
H511	HO05	4-OMe-Phenyl	HO-CH ₂ -	N	C-CH ₂ C	C-CH2-CH2-CH2	z	0	
H512	C00H	Phenyl	Methyl	НЭ	Z	Ш	C-OMe	0	1
1.5 13	HO05	Phenyl	Methyl	СН	N	Me	C-NH(CH ₃)	0	1
H-514	C00H	Phenyl	HO-CH ₂ -	N	C-Ethyl	CF3	z	0	,
H515	HO00	Phenyl	Propyl	СН	C-Me	Me	z	0	,
H-516	COOH	Phenyl	Methyl	Z	ن-0- ن	C-O-CH ₂ -CH ₂	z	0	0
124	COOH	Phenyl	Methyl	ᆼ	СН	Me	Z	0	0
H518	HO03	Phenyl	Butyl	СН	C-OMe	Me	Z	0	1

R1 R3, R4 R			R5			R ²	Z	o	≥
COOH Phenyl i-Butyl		<i>i</i> -Butyl		프	C-Ethyl	Me	Z	0	1
COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-(CH ₂) ₂ -	4-0Me-		,H ₂) ₂ –	СН	C-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	H ₂ -CH ₂	Z	0	0
COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-(CH ₂) ₂	4-OMe-	_	-√2)2−	СН	C-O-CH ₂ -CH ₂	اي-CH ₂	Z	0	0
COOH Phenyl Propyl		Propyl		GH CH	C-OMe	H	Z	0	1
COOH Phenyl Methyl		Methyl		공 공	N	O-CH ₂	O-CH ₂ -CH ₂ -C	0	
COOH Phenyl Methyl		Methyl		СН	Z		CH ₂ -CH ₂ -O-C	0	
COOH Phenyl HO-CH ₂ -CH ₂ -	HO-CH	HO-CH2-CH2-		ᆼ	C-O-CH ₂ -CH ₂	1 ₂ -CH ₂	Z	0	
COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-Ch	4-OMe	1 1	Phenyl-CH ₂ -O-CH ₂ -	ᆼ	C-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	:H ₂ −CH ₂	N	0	1
COOH Phenyl Methyl		Methyl		z	C-OMe	Н	Z	0	0
COOH Phenyl Methyl		Methyl		Z	C-0-CH ₂ -0	7H2-O	Z	0	0
COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-Cl	4-OMe		Phenyl-CH ₂ -O-CH ₂ -	СН	2	Me	C-Me	0	1
COOH Phenyl 3,4-Di-OMe-Pher	3,4-Di-(JMe-Phenyl-CH ₂ -O-CH ₂ -	НЭ	Z	Me	C-OMe	0	-
COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-(CH ₂) ₂ -	4-OMe		:H ₂)2—	но	C-Me	Ме	Z	0	0
COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl-(CH ₂) ₂	4-OMe-		.H ₂)2	НЭ	C-OMe	Me	Z	0	0
COOH Phenyl 3,4-Di-OMe-Phen	3,4-Di-(JMe-Phenyl-CH ₂ -O-CH ₂ -	НЭ	Z	OMe	C-Me	0	_
COOH Phenyl Methyl		Methyl		HO	Z	но-о	O-CH ₂ -O-C	0	-
COOH Phenyl Methyl		Methyl		K	N	CH ₂ -CH	CH2-CH2-CH2-C	0	1
COOH Phenyl 4-CI-Phenyl-CH ₂	4-CI-Ph	4-CI-Phenyl-CH2	enyl-CH ₂ -O-CH ₂ -	CH	N	Me	C-Ethyl	0	1
COOH Phenyl HO-CH ₂ -CH ₂ -	HO-CH	HO-CH ₂ -CH ₂ -		ЮН	N	но - 0	O-CH ₂ -O-C	0	1
COOH Phenyl Methyl		Methyl		Z	C-Me	OMe	Z	0	0
COOH Phenyi Methyl		Methyl		Z	C-Ethyl	Me	Z	0	0
COOH Phenyl Phenyl-CH ₂ -O-CH ₂ -	Pheny	Phenyl-CH ₂ -O-(CH ₂	H)	N	CH ₂ -CH	CH ₂ -CH ₂ -C	0	-
COOH Phenyi 4-OMe-PhenyH(CH ₂) ₂ -	4-OMe		(CH ₂)2–	Z	ᡝᡐ᠑	C-0-CH ₂ -0	Z	0	0
COOH Phenyl 4-OMe-Phenyl	4-OMe		-PhenyH(CH₂)₂–	ЮН	C-NH(CH3)	Ме	Z	0	0
COOH Phenyl HO-CH ₂		HO-CH ₂ -		댕	Z	CF3	C-Ethyl	0	I
									1

Nr.	R1	R3, R4	R5	×	*	R ²	Z	O	≥
F-544	СООН	Phenyl	Propyl	동	z	Me	C-N(CH ₃) ₂	0	,
L-545	СООН	Phenyl	Methyl	z	C-Me	Me	Z	0	0
H-546	СООН	Phenyl	Methyl	z	C-OMe	Me	z	0	0
H-547	соон	Phenyl, Naphthyl	Methyl	CH	Z	Me	C-Me	0	0
H-548	нооэ	Phenyl, 4-CI-Phenyl	Ethyl	GH.	Z	CF3	C-Ethyl	0	0
H-549	НООЭ	4-F-Phenyl, 4-Cl-Phenyl	Propyl	끙	C-Ethyl	Me	z	0	0
055-1	нооэ	Naphthyl, 4-CI- Phenyl	Methyl	СН	C-OMe	Me	z	0	0
H-551	СООН	4-Me-Phenyl, Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-(CH ₂) ₂ -	СН	C-Me	Ŧ	Z	0	0
H-552	СООН	Naphthyl, Naphthyl	Methyl	Э	C-CH ₂ -C	C-CH ₂ -CH ₂	Z	0	0

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung bieten ein neues therapeutisches Potential für die Behandlung von Hypertonie, pulmonalem Hochdruck, Myokardinfarkt, Angina Pectoris, Arrhythmie 5 akutem/chronischem Nierenversagen, chronischer Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, zerebralen Vasospasmen, zerebraler Ischämie, Subarachnoidalblutungen, Migräne, Asthma, Atherosklerose, endotoxischem Schock, Endotoxin-induziertem Organversagen, intravaskulärer Koagulation, Restenose nach Angioplastie und by-pass 10 Operationen, benigne Prostata-Hyperplasie, ischämisches und durch Intoxikation verursachtes Nierenversagen bzw. Hypertonie, Metastasierung und Wachstum mesenchymaler Tumoren wie Prostatakarzinom, Kontrastmittel-induziertes Nierenversagen, Pankreatitis, gastrointestinale Ulcera.

15

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Kombinationen aus Endothelinrezeptorantagonisten der Formel I und Inhibitoren des Renin-Angiotensin Systems. Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Systems sind Reninhemmer, Angiotensin-II-Antagonisten und Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)-Hemmer. Bevorzugt sind Kombinationen aus Endothelinrezeptorantagonisten der Formel I und ACE-Hemmern.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Kombinationen 25 aus Endothelinrezeptorantagonisten der Formel I und Calciumantagonisten wie Verapamil.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Kombinationen aus Endothelinrezeptorantagonisten der Formel I und Beta-Blockern.

30

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Kombinationen aus Endothelinrezeptorantagonisten der Formel I und Diuretika.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Kombinationen aus
35 Endothelinrezeptorantagonisten der Formel I und Substanzen,
die die Wirkung von VEGF (Vascular endothelial growth factor)
blockieren. Solche Substanzen sind beispielsweise gegen VEGF
gerichtete Antikörper oder spezifische Bindeproteine oder auch
niedermolekulare Substanzen, die VEGF Freisetzung oder Rezeptor40 bindung spezifisch hemmen können.

Die vorstehend genannten Kombinationen können gleichzeitig oder nacheinander zeitlich abgestuft verabreicht werden. Sie können sowohl in einer einzigen galenischen Formulierung oder auch in 45 getrennten Formulierungen eingesetzt werden. Die Applikationsform kann auch unterschiedlich sein, beispielsweise können die EndoWO 98/27070 PCT/EP97/06778

41

thelinrezeptorantagonisten oral und VEGF-Hemmer parenteral verabreicht werden.

Diese Kombinationspräparate eignen sich vor allem zur Behandlung 5 und Verhütung von Hypertension und deren Folgeerkrankungen, sowie zur Behandlung von Herzinsuffizienz.

Die gute Wirkung der Verbindungen läßt sich in folgenden Versuchen zeigen:

10

Rezeptorbindungsstudien

Für Bindungsstudien wurden klonierte humane ET_{A} - oder ET_{B} -Rezeptor-exprimierende CHO-Zellen eingesetzt.

15

Membranpräparation

Die ET_A- oder ET_B-Rezeptor-exprimierenden CHO-Zellen wurden in DMEM NUT MIX F_{12} -Medium (Gibco, Nr. 21331-020) mit 10 % fötalem 20 Kälberserum (PAA Laboratories GmbH, Linz, Nr. A15-022), 1 mM Glutamin (Gibco Nr. 25030-024), 100 E/ml Penicillin und 100 μ g/ml Streptomycin (Gibco, Sigma Nr P-0781) vermehrt. Nach 48 Stunden wurden die Zellen mit PBS gewaschen und mit 0,05 % trypsinhaltiger PBS 5 Minuten bei 37°C inkubiert. Danach wurde mit Medium 25 neutralisiert und die Zellen durch Zentrifugation bei 300 x g gesammelt.

Für die Membranpräparation wurden die Zellen auf eine Konzentration von 10⁸ Zellen/ml Puffer (50 mM Tris·HCL Puffer, pH 7.4)
30 eingestellt und danach durch Ultraschall desintegriert Branson Sonifier 250, 40-70 Sekunden/constant/output 20).

Bindungstests

- 35 Für den ET_A und ET_B -Rezeptorbindungstest wurden die Membranen in Inkubationspuffer (50 mM Tris-HCl, pH 7,4 mit 5 mM MnCl₂, 40 mg/ml Bacitracin und 0,2 % BSA) in einer Konzentration von 50 μ g Protein pro Testansatz suspendiert und bei 25°C mit 25 pM [125J]- ET_1 (ET_A -Rezeptortest) oder 25 pM [125J]- ET_3 (ET_B -Rezeptortest) in 40 Anwesenheit und Abwesenheit von Test-substanz inkubiert. Die
- 40 Anwesenheit und Abwesenheit von Test-substanz inkubiert. Die unspezifische Bindung wurde mit 10⁻⁷ M ET₁ bestimmt. Nach 30 min wurde der freie und der gebundene Radioligand durch Filtration über GF/B Glasfaserfilter (Whatman, England) an einem Skatron-Zellsammler (Skatron, Lier, Norwegen) getrennt und die Filter mit
- 45 eiskaltem Tris-HCl-Puffer, pH 7,4 mit 0,2 % BSA gewaschen. Die auf den Filtern gesammelte Radioaktivität wurde mit einem Packard 2200 CA Flüssigkeits-zintillationszähler quantifiziert.

42

Testung der ET-Antagonisten in vivo:

Männliche 250 - 300 g schwere SD-Ratten wurden mit Amobarbital narkotisiert, künstlich beatmet, vagotomisiert und despinali5 siert. Die Arteria carotis und Vena jugularis wurden kathetisiert.

In Kontrolltieren führt die intravenöse Gabe von 1 mg/kg ET1 zu einem deutlichen Blutdruckanstieg, der über einen längeren Zeit10 raum anhält.

Den Testtieren wurde 30 min vor der ET1 Gabe die Testverbindungen i.v. injiziert (1 ml/kg). Zur Bestimmung der ET-antagonistischen Eigenschaften wurden die Blutdruckänderungen in den Testtieren 15 mit denen in den Kontrolltieren verglichen.

p.o. - Testung der ET-Rezeptorantagonisten:

Männliche 250-350g schwere normotone Ratten (Sprague Dawley,
20 Janvier) werden mit den Testsubstanzen oral vorbehandelt.
80 Minuten später werden die Tiere mit Urethan narkotisiert und die A. carotis (für Blutdruckmessung) sowie die V. jugularis (Applikation von big Endothelin/Endothelin 1) katheterisiert.

25 Nach einer Stabilisierungsphase wird big Endothelin (20 μg/kg, Appl. Vol. 0.5 ml/kg) bzw. ET1 (0.3 μg/kg, Appl. Vol. 0.5 ml/kg) intravenös gegeben. Blutdruck und Herzfrequenz werden kontinuierlich über 30 Minuten registriert. Die deutlichen und langanhaltenden Blutdruckänderungen werden als Fläche unter der 30 Kurve (AUC) berechnet. Zur Bestimmung der antagonistischen Wirkung der Testsubstanzen wird die AUC der Substanzbehandelten Tiere mit der AUC der Kontrolltiere verglichen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in üblicher Weise 35 oral oder parenteral (subkutan, intravenös, intramuskulär, intraperitoneal) verabfolgt werden. Die Applikation kann auch mit Dämpfen oder Sprays durch den Nasen-Rachenraum erfolgen.

Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten 40 sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche Wirkstoffdosis zwischen etwa 0,5 und 100 mg/kg Körpergewicht bei oraler Gabe und zwischen etwa 0,1 und 30 mg/kg Körpergewicht bei parenteraler Gabe.

45 Die neuen Verbindungen können in den gebräuchlichen galenischen Applikationsformen fest oder flüssig angewendet werden, z.B. als Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees,

WO 98/27070 PCT/EP97/06778

Suppositorien, Lösungen, Salben, Cremes oder Sprays. Diese werden in üblicher Weise hergestellt. Die Wirkstoffe können dabei mit den üblichen galenischen Hilfsmitteln wie Tablettenbindern, Füllstoffen, Konservierungsmitteln, Tablettensprengmitteln, Fließ5 reguliermitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et al.: Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1991).
Die so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff
10 normalerweise in einer Menge von 0,1 bis 90 Gew.-%.

Patentansprüche

Carbonsäurederivate der Formel I

10 wobei R¹ Tetrazol oder eine Gruppe

in der R folgende Bedeutung hat:

a) ein Rest OR6, worin R6 bedeutet:

Wasserstoff, das Kation eines Alkalimetalls, das Kation eines Erdalkalimetalls oder ein physiologisch verträgliches organisches Ammoniumion;

 $C_3-C_8-Cycloalkyl$, $C_1-C_8-Alkyl$,

25 CH2-Phenyl gegebenenfalls substituiert,

 $C_3-C_8-Alkenyl-$ oder eine $C_3-C_8-Alkinylgruppe$ gegebenenfalls substituiert oder

30 Phenyl gegebenenfalls substituiert.

- b) ein über ein Stickstoffatom verknüpfter 5-gliedriger Heteroaromat.
- 35 c) eine Gruppe

$$-O - (CH2)p - S - R7$$

40 in der k die Werte 0, 1 und 2, p die Werte 1, 2, 3 und 4 annehmen kann und R^7 für

 $C_1-C_4-Alkyl$, $C_3-C_8-Cycloalkyl$, $C_3-C_8-Alkenyl$, $C_3-C_8-Alkinyl$ oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht.

5

15

20

45

d) ein Rest

worin R⁸ bedeutet:

10 $C_1-C_4-Alkyl$, $C_3-C_8-Alkenyl$, $C_3-C_8-Alkinyl$, $C_3-C_8-Cyclo-alkyl$, wobei diese Reste einen $C_1-C_4-Alkoxy-$, $C_1-C_4-Alkyl-thio-und/oder$ einen Phenylrest tragen können;

C₁-C₄-Halogenalkyl oder Phenyl, gegebenenfalls substituiert;

- X Stickstoff oder Methin; mit der Maßgabe, falls X = Stickstoff dann Z = Stickstoff und falls X = Methin, dann ist mindestens eines der Ringglieder Y oder Z Stickstoff;
- Y Stickstoff oder CR9;
- Z Stickstoff oder CR¹⁰;

25

R² C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkinyl, wobei diese Reste gegebenenfalls substituiert sein können;

Wasserstoff, Halogen, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Halogen-alkoxy, C_3 - C_6 -Alkenyloxy, C_3 - C_6 -Alkinyloxy, C_1 - C_4 -Alkylthio, C_1 - C_4 -Alkylcarbonyl, C_1 - C_4 -Alkoxy-carbonyl, NH(C_1 - C_4 -Alkyl), N(C_1 - C_4 -Alkyl), Hydroxy, Carboxy, Amino;

oder CR² bildet zusammen mit CR⁹ oder CR¹⁰ einen 5- oder 6-gliedrigen Alkylen- oder Alkenylenring, der gegebenenfalls substituiert sein kann, und worin jeweils eine oder mehrere Methylengruppen durch Sauerstoff, Schwefel, -NH oder -N(C₁-C₄-Alkyl), ersetzt sein können;

R³ und R⁴ (die gleich oder verschieden sein können):

Phenyl oder Naphthyl, gegebenenfalls substituiert, oder

5		Phenyl oder Naphthyl, die orthoständig über eine direkte Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO ₂ -, NH- oder N-Alkyl-Gruppe miteinander verbunden sind
		C_3 - C_8 -Cycloalkyl gegebenenfalls substituiert;
10	R ⁵	Wasserstoff, C_1 - C_8 -Alkyl, C_3 - C_8 -Alkenyl, C_3 - C_8 -Alkinyl, wobei diese Reste gegebenenfalls substituiert sein können;
		Phenyl oder Naphthyl, gegebenenfalls substituiert;
15		ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, und welcher gegebenenfalls substituiert sein kann;
20		gegebenenfalls substituiertes C_3 - C_8 -Cycloalkyl;
	R ⁹ ι	und R^{10} (die gleich der verschieden sein können):
25		Wasserstoff, Hydroxy, NH_2 , $NH(C_1-C_4-Alkyl)$, $N(C_1-C_4-Alkyl)_2$, Halogen, $C_1-C_4-Alkoxy$, $C_1-C_4-Halogen$ -alkoxy oder $C_1-C_4-Alkylthio$;
30		$C_1-C_4-Alkyl$, $C_2-C_4-Alkenyl$, $C_2-C_4-Alkinyl$, wobei diese Reste gegebenenfalls substituiert sein können;
		oder CR^9 oder CR^{10} ist mit CR^2 wie oben angegeben zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft
	W	Schwefel, Sauerstoff oder Einfachbindung;
35	Q	<pre>Sauerstoff oder Stickstoff; mit der Maßgabe, falls Q = Stickstoff, dann ist W eine Einfachbindung</pre>
4.0		bedeuten,
40	sow ena	vie die physiologisch verträglichen Salze, und die antiomerenreinen und diastereomerenreinen Formen.

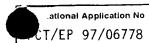
Verwendung der Carbonsäurederivate I gemäß Anspruch 1 zur
 Behandlung von Krankheiten.

- 3. Verwendung der Verbindungen I gemäß Anspruch 2 als Endothelin Rezeptorantagonisten.
- Verwendung der Carbonsäurederivate I gemäß Anspruch 1 zur
 Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten, bei denen erhöhte Endothelinspiegel auftreten.
- Verwendung der Carbonsäurederivate I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten,
 bei denen Endothelin zur Entstehung und/oder Progression beiträgt.
- Verwendung der Carbonsäurederivate I gemäß Anspruch 1 zur Behandlung von chronischer Herzinsuffizienz, Restenose, Bluthochdruck, pulmonalem Hochdruck, akutem/chronischen Nierenversagen, zerebraler Ischämie, Asthma, benigne Prostatahyperplasie und Prostatakrebs.
- 7. Kombinationen aus Carbonsäurederivaten I gemäß Anspruch 1 und einem oder mehreren Wirkstoffen, ausgewählt aus Inhibitoren des Renin-Angiotensin Systems wie Reninhemmer, Angiotensin-II-Antagonisten, Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)-Hemmer, gemischten ACE/Neutrale Endopeptidase (NEP)-Hemmern, ß-Blockern, Diuretika, Calciumantagonisten und VEGF-blockierenden Substanzen.
 - 8. Arzneimittelzubereitungen zur peroralen und parenteralen Anwendung, enthaltend pro Einzeldosis, neben den üblichen Arzneimittelhilfsstoffen, mindestens ein Carbonsäurederivat I gemäß Anspruch 1.
 - 9. Endothelin-Rezeptorantagonist mit einer chemischen Struktur, die ein strukturelles Fragement der Formel

35
$$\begin{array}{c|c}
R^4 \\
 & \times \\
C - CH - Q - \times \\
 & \times \\
R^3 & R^1
\end{array}$$
R2

enthält, worin die Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X, Y, Z und Q die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben.

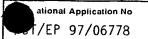
INTERNATIONAL SEARCH REPORT



A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 C07D241/18 A61k C07D237/14 C07D253/06 C07D237/16 A61K31/495 C07D241/20 C07D237/18 C07D237/20 C07D253/08 C07D491/04 C07D403/12 C07D237/22 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 CO7D A61K Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT Relevant to claim No. Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages Category ° 1-9 DE 195 33 023 A (BASF AG) 18 April 1996 Χ & WO 96 11914 A cited in the application 1-9 RIECHERS, HARTMUT ET AL: "Discovery and X Optimization of a Novel Class of Orally Active Nonpeptidic Endothelin-A Receptor Antagonists" J. MED. CHEM. (1996), 39(11), 2123-8 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, May 1996, XP002060941 see the whole document 1-9 DE 196 14 533 A (BASF AG) 16 October 1997 P,X cited in the application see claims Patent family members are listed in annex. Further documents are listed in the continuation of box C. Special categories of cited documents: "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance cited to understand the principle or theory underlying the invention "E" earlier document but published on or after the international "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such docu-"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or ments, such combination being obvious to a person skilled in the art. other means document published prior to the international filing date but "&" document member of the same patent family later than the priority date claimed Date of mailing of the international search report Date of the actual completion of theinternational search 17/04/1998 1 April 1998 Authorized officer Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016 De Jong, B

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT



	ation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
itegory °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
, X	DE 196 14 542 A (BASF AG) 16 October 1997 see claims	1-9
, x	DE 196 14 534 A (BASF AG) 16 October 1997 see the whole document	1-9

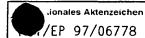
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

ation on patent family members

tional Application No.
T/EP 97/06778

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19533023 A	18-04-96	AU 3804595 A WO 9611914 A EP 0785926 A FI 971529 A HR 950517 A NO 971675 A PL 319655 A SI 9520110 A	06-05-96 25-04-96 30-07-97 11-04-97 31-10-97 10-06-97 18-08-97 31-12-97
DE 19614533 A	16-10-97	AU 2636597 A WO 9738981 A	07-11-97 23-10-97
DE 19614542 A	16-10-97	AU 2636497 A WO 9738982 A	07-11-97 23-10-97
DE 19614534 A	16-10-97	AU 2294097 A WO 9738980 A	07-11-97 23-10-97

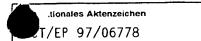
INTERNATIONALER ECHERCHENBERICHT



. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES PK 6 C07D241/18 A61K31/495 IPK 6 C07D237/16 C07D237/14 C07D253/06 C07D491/04 C07D253/08 C07D241/20 C07D237/18 C07D237/20 C07D237/22 C07D403/12 Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK **B. RECHERCHIERTE GEBIETE** Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 6 C07D A61K Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen Während der internationalen Recherche konsultlerte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN Kategorie Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile Betr. Anspruch Nr. DE 195 33 023 A (BASF AG) 18.April 1996 X 1 - 9& WO 96 11914 A in der Anmeldung erwähnt X RIECHERS, HARTMUT ET AL: 1 - 9"Discovery and Optimization of a Novel Class of Orally Active Nonpeptidic Endothelin-A Receptor Antagonists" J. MED. CHEM. (1996), 39(11), 2123-8 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, Mai 1996, XP002060941 siehe das ganze Dokument P, XDE 196 14 533 A (BASF AG) 16.0ktober 1997 1 - 9in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche -/--Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu Siehe Anhang Patentfamilie Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen "T" Spätere Veröffentlichung, die nach deminternationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert. Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist Theorie angegeben ist Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden "" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach *&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist Datum des Abschlusses der internationalen Recherche Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 1.April 1998 17/04/1998 Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehorde Bevollmächtigter Bediensteter Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo ni, Fax: (+31-70) 340-3016 De Jong, B

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER ECHERCHENBERICHT



		9//00//6
	ung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN	Betr. Anspruch Nr.
Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Doil. Anoptuchity.
Ρ,Χ	DE 196 14 542 A (BASF AG) 16.0ktober 1997 siehe Ansprüche	1-9
Р,Х	DE 196 14 534 A (BASF AG) 16.0ktober 1997 siehe das ganze Dokument	1-9

INTERNATIONALER

ECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veroffentlichung

zur seiben Patentfamilie gehoren

.uonales Aktenzeichen 1/EP 97/06778

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19533023 A	18-04-96	AU 3804595 A WO 9611914 A EP 0785926 A FI 971529 A HR 950517 A NO 971675 A PL 319655 A SI 9520110 A	06-05-96 25-04-96 30-07-97 11-04-97 31-10-97 10-06-97 18-08-97 31-12-97
DE 19614533 A	16-10-97	AU 2636597 A WO 9738981 A	07-11-97 23-10-97
DE 19614542 A	16-10-97	AU 2636497 A WO 9738982 A	07-11-97 23-10-97
DE 19614534 A	16-10-97	AU 2294097 A WO 9738980 A	07-11-97 23-10-97

